

STELLENWERT DER KNOCHENDICHTEMESS- VERFAHREN DUAL X-RAY-ABSORPTIOMETRIE (DXA) UND QUANTITATIVER ULTRASCHALL (QUS) BEI ENTZÜNDLICH-RHEUMATISCHEN KRANKHEITSBILDERN

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

Walter Helmut Hermann

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2005

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2005

© 2005 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, WETTENBERG
Printed in Germany



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

GLEIBERGER WEG 4, D-35435 WETTENBERG
Tel: 06406-4413 Fax: 06406-72757
Email: VVB-IPS@T-ONLINE.DE

www.doktorverlag.de

Stellenwert der Knochendichtemessverfahren Dual X-ray-Absorptiometrie (DXA) und quantitativer Ultraschall (QUS) bei entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Walter Helmut Hermann

aus Gießen

Gießen, 2005

Aus der

Kerckhoff-Klinik

Abteilung Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Medizin

Lehrstuhl für Innere Medizin/ Rheumatologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

(Leiter: Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner)

1. Gutachter: PD Dr. U. Lange

2. Gutachter: Prof. Dr. H. Stracke

Tag der Disputation: 21.11.2005

| | | |
|----------|---|----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 2 | Osteoporose | 3 |
| 2.1 | Definition | 3 |
| 2.2 | Prävalenz | 4 |
| 2.3 | Ätiologie und Risikofaktoren | 5 |
| 2.3.1 | Genetische Risikofaktoren | 6 |
| 2.3.2 | Hormonelle Faktoren | 6 |
| 2.3.3 | Ernährung | 7 |
| 2.3.4 | Exogene Faktoren | 8 |
| 2.4 | Pathogenese | 10 |
| 2.4.1 | Aufbau des Knochengewebes | 10 |
| 2.4.2 | Calciumhomöostase | 11 |
| 2.4.3 | Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten | 11 |
| 2.4.4 | Umbauvorgänge am Knochen | 13 |
| 2.4.5 | Remodeling | 15 |
| 2.4.6 | Manifestationsarten und Entstehung einer Osteoporose | 17 |
| 2.4.7 | Wirbelkörperfrakturen | 18 |
| 2.5 | Klassifikation | 19 |
| 2.5.1 | Lokalisierte und generalisierte Osteoporose | 20 |
| 2.5.2 | Primäre und sekundäre Osteoporose | 20 |
| 2.5.3 | Postmenopausale Osteoporose | 21 |
| 2.5.4 | Senile Osteoporose | 21 |
| 2.5.5 | Sekundäre Osteoporosen | 24 |
| 2.5.6 | Entzündungsbedingte Osteoporose | 24 |
| 2.5.7 | Glukokortikoidinduzierte Osteoporose | 28 |
| 2.6 | Klinik | 30 |
| 2.6.1 | Klinische Besonderheiten bei der postmenopausalen Osteoporose | 33 |
| 2.6.2 | Klinische Besonderheiten bei der senilen Osteoporose | 34 |
| 2.7 | Diagnostik | 34 |
| 2.7.1 | Labor | 34 |
| 2.7.2 | Knochenmarker | 36 |
| 2.7.3 | Röntgen | 38 |
| 2.7.4 | Weitere bildgebende Verfahren | 39 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2.8 | Therapie | 40 |
| 2.8.1 | Allgemeine prophylaktische Maßnahmen | 42 |
| 2.8.2 | Physikalische Therapie | 42 |
| 2.8.3 | Medikamentöse Schmerztherapie | 44 |
| 2.8.4 | Vitamin D + Calcium | 45 |
| 2.8.5 | Bisphosphonate | 46 |
| 2.8.6 | Raloxifen | 49 |
| 2.8.7 | Weitere Medikamente | 50 |
| 3 | Methoden der Osteodensitometrie | 52 |
| 3.1 | Konventionelle Röntgendiagnostik des Skeletts | 53 |
| 3.2 | Röntgenabsorptiometrie der Hand | 53 |
| 3.3 | Integrale Messmethoden (SPA/ DPA/ SXA/ DXA) | 54 |
| 3.4 | Quantitative Computertomographie (QCT) | 58 |
| 3.5 | Quantitative Ultraschallmessung (QUS) | 59 |
| 3.6 | Magnetresonanztomographische Verfahren | 66 |
| 3.7 | Vergleich der unterschiedlichen Messmethoden | 66 |
| 4 | Problem/ Fragestellung | 67 |
| 4.1 | Fragestellung | 67 |
| 4.2 | Studienaufbau/ Methodik | 68 |
| 4.3 | Statistische Methoden | 69 |
| 4.4 | Durchführung der Messungen | 70 |
| 5 | Ergebnisse | 73 |
| 5.1 | Tabellarische Darstellung der Ergebnisse | 73 |
| 5.2 | Zusammenfassung der Ergebnisse | 85 |
| 6 | Diskussion | 87 |
| 6.1 | Untersuchungen zur Knochendichte bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen | 87 |
| 6.2 | Vergleichende Messungen QUS/ DXA | 93 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 6.3 | Kritische Stellungnahme zu den gewonnenen Resultaten dieser Studie | 102 |
| 7 | Zusammenfassung /Summary | 107 |
| 8 | Literaturverzeichnis | 109 |
| 9 | Anhang | 127 |

1 Einleitung

Die Osteoporose ist eine Erkrankung, die trotz ihrer Häufigkeit und der Vielzahl von Komplikationen, die mit ihr einhergehen, immer wieder unterschätzt wird. Sie kommt bei etwa 10% der Bevölkerung in den westlichen Industriestaaten vor - in Deutschland sind Schätzungen zufolge circa 6,4 Millionen Menschen betroffen. In der Frühphase ist eine Osteoporose für den Patienten meist symptomlos, im weiteren Verlauf macht sie sich oft erst in Form von schweren Komplikationen wie Wirbelkörper- oder Schenkelhalsfrakturen bemerkbar. Für viele Patienten bedeutet dies eine anhaltende Invalidität mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. Auch werden dadurch letztendlich immense Kosten für Pflege oder stationäre Therapie verursacht.

Obwohl in den letzten Jahren konkrete, standardisierte und evidenz-basierte Leitlinien sowohl für die Diagnostik als auch für die Therapie der Osteoporose entwickelt und veröffentlicht wurden, werden diese im klinischen Alltag häufig nicht ausreichend umgesetzt. Die Gründe hierfür sind vielfältig: Sowohl Unkenntnis der Leitlinien, wie auch eine Fehleinschätzung der Erkrankung, zum Teil verstärkt durch Medienberichte, in denen die Osteoporose unberechtigtweise als „Modekrankheit“ abgetan wird, sind hier zu nennen. Immer wieder findet man die Auffassung, dass eine Osteoporose zum normalen Alterungsprozess dazu gehöre. Selbst nach Auftreten von osteoporosebedingten Frakturen wird oft auf eine weitere Diagnostik oder leitlinienkonforme Therapie verzichtet. Oft spielen hier die immer wichtiger werdenden „Kostengründe“ und das Budget für die oft relativ teuren Osteoporosemedikamente eine Rolle. In manchen Punkten herrscht auch weiterhin noch Unklarheit über den therapeutischen Nutzen verschiedener Therapien, so wurde erst kürzlich der bereits als gesichert geltende Wert einer Prophylaxe mit Vitamin D und Calcium in Frage gestellt (Grant et al. 2005, Porthouse et al. 2005, Sambrook et al. 2005).

Wird schon die relativ häufige postmenopausale Form dieser Erkrankung oft nicht erkannt oder adäquat therapiert, so gilt dies umso mehr für die bei weitem selteneren Formen, wie z. Bsp. die sekundäre Osteoporose im Rahmen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. Umso mehr ist es eine wichtige Aufgabe der Rheumatologen, frühzeitig an die Manifestation dieser Erkrankung zu denken und entsprechende prophylaktische, diagnostische und gegebenenfalls auch therapeutische Schritte einzuleiten.

Inzwischen existiert eine ausreichende Anzahl an validierten Studien, die sich mit der Erkrankung der postmenopausalen Osteoporose, deren Diagnostik und Therapie beschäftigen. Diese Studien stellen letztendlich die Grundlage für die von der deutschen Gesellschaft für Osteologie herausgegebenen Leitlinien dar. Für die sekundären Formen wie z. Bsp. bei rheumatischen Erkrankungen ist die Datenlage zur Zeit noch deutlich geringer. Da die Krankheitsursachen, die Pathomechanismen und die

Lokalisation der betroffenen Skelettregionen bei den sekundären Formen teilweise deutlich zur postmenopausalen Osteoporose differieren, ist es nicht korrekt, die bei der postmenopausalen Osteoporose erhobenen Daten unkontrolliert zu übernehmen. Dies gilt sowohl für die Therapie als auch für die Diagnostik sekundärer Osteoporosen.

Mit einer zentralen Fragestellung aus dem Bereich Diagnostik der Osteoporose beschäftigt sich diese Arbeit. In den letzten Jahren hat die quantitative Ultraschallmessung, die dominierend an der Ferse durchgeführt wird, zunehmend an Bedeutung gewonnen. Zu den Vorteilen dieser Messmethode gehören die fehlende Strahlenbelastung, die einfache Durchführbarkeit sowie niedrige Kosten. Es stellt sich als wichtigste Frage, inwieweit diese Methode tatsächlich geeignet ist, die bereits „etablierten“ Messmethoden Dual X-ray-Absorptiometrie (DXA) und quantitative Computertomographie (QCT) zu ergänzen oder zu ersetzen. In jüngerer Zeit ist eine große Anzahl an Vergleichsmessungen mit DXA und quantitativem Ultraschall (QUS) bei Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose durchgeführt worden, einige dieser Ergebnisse werden in Kapitel 6.2 vorgestellt.

Lassen sich jedoch die Messungen bei der postmenopausalen Osteoporose auch auf Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen übertragen? Untersuchungen dazu werden erst seit relativ kurzer Zeit durchgeführt.

Das Thema dieser Arbeit ist ein Vergleich der zwei unterschiedlichen Messmethoden DXA und QUS zwischen Patienten mit verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und einem Kontrollkollektiv und ein Vergleich dieser Methoden in Hinblick auf unterschiedliche entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Lassen sich z. Bsp. Differenzen für bestimmte Erkrankungen finden?

2 Osteoporose

2.1 Definition

„Als Osteoporose bezeichnet man eine systemische Skeletterkrankung, bei der es über eine kritische Verminderung der Knochenmasse und Störung der knöchernen Mikroarchitektur zu einer verminderten Bruchfestigkeit des Knochens kommt“ (Consensus Development Conference, Hongkong, 1993).

„Eine Osteoporose der Frau liegt vor, wenn die Knochenmineraldichte um 2,5 Standardabweichungen unter dem statistischen Mittelwert gesunder prämenopausaler Frauen liegt (=T-Score)“ (WHO, Bartl 2004). Gemessen wird dabei mittels DXA-Methode an der Lendenwirbelsäule und /oder Hüfte.

Das zur Stoffwechselzerstörung führende metabolische Leiden entspricht dabei einer Grundkrankheit, die hierdurch verursachten Knochenbrüche sind die Spätkomplikationen dieser Krankheit. Die krankheitsbedingte Einschränkung der Belastbarkeit kommt anfangs bei mechanischen Überlastungen durch Bagatellunfälle zum Tragen (Minne et al. 2002).

Charakteristisch für eine Osteoporose ist somit die Frakturneigung des betroffenen Knochens. Von ursächlicher Bedeutung sind hierbei einerseits eine Verminderung der Knochenmasse über die Norm (geschlechts- oder altersspezifisch) hinaus, andererseits eine Verschlechterung der Knochenmikroarchitektur und eine Entgleisung des Knochenstoffwechsels. Damit liegt sowohl eine Verminderung der Knochenqualität als auch der Knochenmasse vor. Im Gegensatz zur früheren Definition einer Osteoporose, bei der die Diagnose erst nach Eintreten einer Fraktur gestellt werden konnte, unterscheidet man neuerdings zwischen einer präklinischen Osteoporose mit potentieller Frakturgefährdung und einer klinisch manifesten Osteoporose mit bereits eingetretenen Frakturen.

Ergänzend muss die Osteopenie, welche den altersassoziierten Verlust an Knochenmasse darstellt (im Gegensatz zur Osteoporose, die den über die Altersnorm hinausgehenden Verlust bezeichnet) betrachtet werden (Lange 2001).

Es empfiehlt sich, die Osteoporose in vier Stadien einzuteilen (s.u.). Die Diagnose darf dann gestellt werden, wenn der T-Score-Wert der Knochendichtemessung gemessen mittels dualer Photoabsorptionsdensitometrie (DXA) um mehr als 2,5 Standardabweichungen unter der „Peak Bone Mass“ (PBM), der maximalen Knochendichte junger Erwachsener zwischen dem 25. – 30. Lebensjahr liegt. Der „Z-Score“ bezieht den Verlust der Knochenmasse auf die entsprechende Altersgruppe (Keck et al. 1994). Werte von –1 bis –2,5 Standardabweichungen im T-Score werden als Osteopenie („altersphysiologischer Knochenverlust“) bezeichnet.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Osteoporose (nach Ringe 2000)

| | Klinisches Stadium | Kriterien |
|----------|---|--|
| 0 | Osteopenie (präklinische Osteoporose) | <ul style="list-style-type: none"> • Knochenmineralgehalt vermindert • (T-Score –1,0 bis –2,5 Standardabweichungen) • keine Frakturen |
| 1 | Osteoporose (ohne Frakturen) | <ul style="list-style-type: none"> • Knochenmineralgehalt vermindert • (T-Score < -2,5 Standardabweichungen) • keine Frakturen |
| 2 | manifeste Osteoporose (mit Frakturen) | <ul style="list-style-type: none"> • Knochenmineralgehalt vermindert • 1 –3 Wirbelkörperfrakturen oder periphere Frakturen ohne adäquates Trauma |
| 3 | fortgeschrittene Osteoporose | <ul style="list-style-type: none"> • Knochenmineralgehalt vermindert • multiple Wirbelkörperfrakturen/ extraspinale Frakturen |

2.2 Prävalenz

In Deutschland leben ca. 6-7 Millionen von Osteoporose betroffene Frauen und Männer. Ca. 20 % der Erkrankten sind Männer (etwa 10% aller Männer über 50 Jahre haben eine Osteoporose). Spätkomplikationen in Form von Wirbelkörperbrüchen lassen sich in Deutschland bereits bei nahezu 2 Millionen Frauen und knapp 800000 Männern nachweisen. Jedes Jahr kommen ca. 70 000 Patienten mit neuen Wirbelkörperfrakturen dazu. Bei Frauen treten erste Wirbelbrüche im Mittel 5-10 Jahre nach Eintritt der Wechseljahre auf. Eine Oberschenkelhalsfraktur erleiden pro Jahr ca. 130 000 Bundesbürger (Männer im Mittel 77. Lebensjahr, Frauen im Mittel 82. Lebensjahr). Pro Jahr sind in Deutschland circa 80 000 Radiusfrakturen auf eine Osteoporose zurückzuführen. Fast zwei Drittel der Patienten, die in Deutschland wegen Erkrankungen des Bewegungsapparates in eine Akutklinik eingewiesen werden, weisen eine „Hüftfraktur“ auf (davon 31% Schenkelhalsfrakturen, 26% pertrochantäre Frakturen) (Klinikarzt 2003). Jenseits des 70. Lebensjahres zeigt sich bei Frauen ein steiler Anstieg des Risikos für Oberschenkelhalsbrüche. Entsprechend einer Erhebung der „International Osteoporosis Foundation“ (IOF) nahm in Europa während der Jahre 1999 – 2002 die Zahl der Patienten mit Oberschenkelhalsfrakturen um 25% zu (Minne et al. 2002). 5-20% der Patienten mit Hüftfrakturen versterben innerhalb eines Jahres, nur 20-50% der Patienten erreichen ihre ursprüngliche Beweglichkeit wieder. In Deutschland entstehen allein durch Schenkelhalsfrakturen jährliche Kosten von ca. 400 Millionen Euro für Diagnostik und Akutbehandlung sowie ca. 2 – 2,5 Milliarden Euro für mittelbare Aufwendungen wie Arbeitsunfälle, Rehabilitationen und Beratungen (Compston 1990, Ringe 1991).

In ca. 95 bis 97% der Fälle nach einer Radius- oder Hüftfraktur wird in deutschen Akutkliniken keine Knochendichtemessung veranlasst. Selbst bei Wirbelkörperfrakturen wird lediglich in 20% der Fälle eine weitere osteologische Abklärung durchgeführt. Eine adäquate Therapie wird dementsprechend selten durchgeführt, nur 19,2 % der Patienten (in Akutkliniken 4,6%), die wegen Frakturen in eine Rehabilitationsklinik aufgenommen wurden, werden mit Bisphosphonaten versorgt (Klinikarzt 2003). Angesichts dieser Zahlen wird die Osteoporose auch als „schleichende Epidemie“ bezeichnet (Schacht 1995). Sie wird sicherlich zukünftig aufgrund des weltweit durchschnittlich ansteigenden Lebensalters ein noch größeres Problem darstellen. In den nächsten 60 Jahren wird eine Verdreifachung der Frakturinzidenz angenommen (Schacht 1995). Derzeit ist die Osteoporose eine „unterdiagnostizierte und untertherapierte Krankheit“, allein in Deutschland sind nur 1,5 Millionen der 6-7 Millionen betroffenen Patienten diagnostiziert, lediglich die Hälfte der Fälle wird adäquat behandelt (Bartl 2004).

2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Zum Entstehen einer Osteoporose können grundsätzlich 4 Gruppen von Risikofaktoren beitragen:

1. Genetische Faktoren
2. Hormonelle Faktoren
3. Ernährung
4. weitere exogene Faktoren

Die beiden wichtigsten Bestimmungsgrößen bei der Entstehung einer Osteoporose sind einerseits eine niedrige Knochenmasse, andererseits ein über die Altersnorm hinausgehender Knochenverlust.

Tabelle 2: Determinierende Faktoren der Osteoporoseentstehung (nach Lange 2001)

| Knochenmasse | Knochenqualität |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> niedrige maximale Knochenmasse (genetisch, hormonell, ernährungsbedingt, mechanisch) exzessiver postmenopausaler Knochenverlust (Beginn und Schnelligkeit) exzessiver altersassoziierter Knochenverlust | <ul style="list-style-type: none"> Akkumulation von Materialermüdungserscheinungen (fatigue damage) Entwicklung von mangelhaften trabekulären Verknüpfungen (trabecular disconnection) Anstieg der Absterberate der Osteozyten im Alter (Verminderung der Reparaturfähigkeit) subklinische Osteomalazie |

2.3.1 Genetische Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren in Zusammenhang mit genetischen Faktoren gehören: weibliches Geschlecht, kaukasische oder asiatische Abstammung, grazier Habitus sowie positive Familienanamnese. Zwillingsstudien belegen, dass die Osteoporose zu über 50% genetisch veranlagt ist (etwa 60-80% der Knochenmasse und anderer morphometrischer und anatomischer Parameter des Knochens sind vererbbar (Jakob 2005). Sowohl die erreichbare „Peak Bone Mass“ als auch der danach folgende jährliche Knochenverlust (physiologischerweise durchschnittlich ca. 0,5 – 1% pro Jahr) scheinen primär unabhängig von Alter und Geschlecht festgelegt zu sein. Postmenopausal kann der Knochenverlust bis auf 4% pro Jahr ansteigen (Bartl 2004). Bei einer Schenkelhalsfraktur der Mutter ist das Risiko, selbst an einer Osteoporose zu erkranken, um circa 70% höher. Besonders gefährdet scheinen hellhäutige Europäerinnen sowie Asiatinnen zu sein (Schulz et al. 1993) - Studien in den USA zeigten, dass afroamerikanische Frauen nur selten an einer Osteoporose erkranken. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte durch unterschiedlich veranlagte Vitamin D-Rezeptoren gegeben sein (Bartl 2001). Auch die Anlage und Verteilung der Östrogenrezeptoren sowie die genetische Determinierung der Kollagensynthese scheinen von Bedeutung zu sein (Sambrook et al. 1994).

Verschiedene Kandidatengene wurden bisher als mögliche Steuergene des Knochenmetabolismus untersucht. 1994 wurde erstmals ein konkreter Anhaltspunkt für eine genetische Komponente bei der Osteoporoseentstehung gefunden. Ein Gen mit der Allel-Kombination BB soll für eine geringere Effizienz des 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol-Rezeptors verantwortlich sein (Morrison et al. 1994).

Für die Östrogenwirkung am Knochen sind wie in allen anderen östrogenabhängigen Organen Rezeptoren verantwortlich. Rezeptorvarianten minderer Bindungsqualität könnten somit einen verminderten Östrogeneinfluss bedingen. Ähnliche Überlegungen gelten für das für die Calciumabsorption mitverantwortliche Calcitriol - modifizierende Einflüsse z. Bsp. von genetischen Varianten könnten somit zu einer verminderten Calciumaufnahme und dadurch zur Begünstigung einer Osteoporose führen. Die Bestimmung dieser und anderer für den Knochenstoffwechsel wichtigen Kandidatengene könnte zukünftig eine Charakterisierung von Risikopatienten ermöglichen. Es scheinen zusätzlich auch protektive Genloci zu existieren, die in eine mögliche Genanalyse miteinbezogen werden müssten (Jakob 2005).

2.3.2 hormonelle Faktoren

Zu den hormonellen Faktoren zählen Östrogenmangel (späte Menarche, frühe Menopause, stattgehabte Ovariectomie, Amenorrhoe) sowie Nullipara. Weitere hormonelle Störungen, die zu einem erhöhten

Osteoporoserisiko führen können, sind Hypogonadismus, Hyperthyreose, Cushing-Syndrom, primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus (z. Bsp. in Folge chronischer Niereninsuffizienz oder schwerer intestinaler Malabsorption) und Diabetes mellitus.

Es besteht eine Korrelation zwischen der Gesamtzeit der Östrogenexposition und der Gesamt-Skelettmasse (Keck et al. 1994). Schwangerschaften wirken sich wahrscheinlich aufgrund der höheren Östrogen-Produktion positiv auf den Knochenstoffwechsel aus, eine verlängerte Laktation mit entsprechendem Calcium-Verlust kann diesen Effekt unter Umständen jedoch wieder aufheben.

2.3.3 Ernährung

Fehlernährung und Mangelversorgung bauen im Laufe von Jahrzehnten eine negative und letztendlich zu einer Osteoporose führende Knochenbilanz auf.

Risikofaktoren in Zusammenhang mit der Ernährung sind calciumarme Kost, hohe Phosphatzufuhr, hohe Proteinzufuhr sowie faserreiche Kost. Auch als Folge von gastroenterologischen Erkrankungen, wie z. Bsp. nach Magenresektionen, bei M. Crohn oder Colitis ulcerosa kann es zu einer Minderung der Knochendichte kommen.

Die Calciumbilanz ist durch unsere durchschnittlich sehr salzreiche Kost mit gleichzeitiger Aufnahme großer Mengen an tierischem Eiweiß (und daraus folgender Harnansäuerung) häufig negativ. Eine optimale Calciumversorgung in allen Lebensabschnitten (empfohlen werden 800-1000mg/d) gilt als unumstritten für die Osteoprotektion. Während der Schwangerschaft und in der Postmenopause sollte die Zufuhr auf 1200-1500 mg/d erhöht werden. Ein Mangel von 100 mg Calcium täglich führt bei einem 70 kg schweren Erwachsenen zu einem durchschnittlichen BMD-Verlust von 2,5 –3%/Jahr (Keck et al. 1994).

Durch vermehrte Phosphataufnahme kommt es zu einer Zunahme der Produktion von Parathormon, welches wiederum zur Phosphatneutralisation Calcium aus dem Knochen herauslöst (Bartl 2004).

Zudem bindet Phosphat bereits enteral Calcium und reduziert somit die Calciumresorption (Golden 2000, Bartl 2004). Koffein fördert die Calciumausscheidung durch die Nieren. Auch Salz und Fett wirken sich negativ auf den Calciumhaushalt aus.

Vitamin D wird zu 80% in der Haut synthetisiert, so dass die Ernährung selten den Hauptgrund für einen Vitamin D-Mangel darstellt (Ringe 2003). Jenseits des 40. Breitengrades ist ein Vitamin-D-Mangel sehr häufig (in Skandinavien besteht am Ende des Winterhalbjahres bei 20% der 20-jährigen eine Hypovitaminose, bei bettlägerigen internistischen Patienten findet man diese bei bis zu 80%!). Vitamin D-Mangel führt zu einer Häufung von Stürzen, eine Supplementation erniedrigt das Sturzrisiko (Jakob 2005).

Ernährungsfaktoren mit potentiell negativen Effekten auf Calcium- und Knochenstoffwechsel sind (nach Ringe 2003):

verminderte enterale Calciumresorption

- geringe Zufuhr (z. Bsp. Vermeiden von Milchprodukten)
- Vitamin-D-Mangel (z. Bsp. kein Verzehr von frischem Seefisch)
- phosphatreiche Kost bzw. Getränke
- Aufnahme von viel Oxalat, Phytat oder faserreicher Kost (rein vegetarische Ernährung)
- genetisch bedingter Lactasemangel

erhöhte renale Calciumverluste

- sehr proteinreiche Ernährung, Azidose
- viel Kochsalz (NaCl)
- Koffein, Alkohol

verminderte Knochenmatrixsynthese

- Proteinmangel („Hungerosteopathie“)
- chronisch hypokalorische Ernährung (Anorexie)

Defizit an Vitaminen und Spurenelementen

- Vitamin K, Vitamin C
- Zink, Magnesium, Bor, Mangan, Selen

2.3.4 exogene Faktoren

Zu diesen werden unter anderem Bewegungsmangel, geringe UV-Exposition (mit entsprechendem Vitamin-D-Mangel), Alkoholabusus, Nikotinabusus sowie bestimmte Medikamente (wie z. Bsp. Glukokortikoide, Heparin, Laxantien, Antikonvulsiva) gezählt.

Mechanische Belastung stellt einen der größten Wachstumsreize für den Knochen dar. Daher treten Frakturen am mechanisch stark beanspruchten Schenkelhals seltener auf als am weniger belasteten Ward'schen Dreieck (Schulz et al. 1993). Sport mit dem daraus folgenden mechanischen Zug der Muskulatur am Knochen ist ein wichtiger Faktor zum Erreichen einer möglichst hohen PBM. Durch exzessives Training kann jedoch auch bei Frauen ein gegenteiliger Effekt verursacht werden. Grund hierfür sind trainingsbedingte, sekundäre Amenorrhoeen im Rahmen zentraler Dysregulationen des Östrogenstoffwechsels. Wichtige Immobilitätssyndrome mit erhöhtem Osteoporoserisiko sind z. Bsp. Querschnittssyndrome nach HWS-Trauma, Hemiplegie nach cerebralem Insult oder Paraplegien (z. Bsp. bei multipler Sklerose oder Guillain-Barre-Syndrom). Bereits eine relative Immobilität durch mehrwöchige Bettruhe kann zu einem erheblichen Knochenverlust führen (Ringe 2003).

Nikotinabusus stellt einen weiteren wichtigen Risikofaktor für das Auftreten einer Osteoporose dar. 15 Zigaretten täglich führen zu einer deutlichen Senkung des Östradiolspiegels und durchschnittlich zu einem circa 2 Jahre früheren Einsetzen der Menopause (Keck et al. 1994, Schulz et al. 1993). Durch das Rauchen wird unter anderem der Abbau von Östrogenen beschleunigt, die Umwandlung adrenalender Androgene in Östrogene herabgesetzt, bei Männern sinkt die Testosteronproduktion, die Knochendurchblutung wird vermindert und zusätzlich tritt eine direkte toxische Wirkung am Knochen auf. Frauen, die eine Schachtel Zigaretten täglich rauchen, haben in der Menopause durchschnittlich eine um 10% geminderte BMD. Hierbei ist vor allem der trabekuläre Knochen der Wirbelsäule betroffen. Zusätzlich verheilen bei Rauchern Wirbelkörperfrakturen schlechter als bei Nichtrauchern (Bartl 2001).

Alkohol hat eine direkte toxische Wirkung auf die Osteoblasten, induziert somit eine „Low-Turnover-Osteoporose“ und hemmt darüber hinaus durch eine Leberschädigung die Aufnahme und Aktivierung von Vitamin D (Bartl 2001, Keck et al. 1994). Durch eine äthyltoxische Leberzirrhose kommt es zu einer Malabsorption sowie zu einem Testosteronmangel (Bartl 2001). Hinzu treten oft erschwerend im Zusammenhang mit Alkohol Bewegungsmangel sowie Fehlernährung auf (Keck et al. 1994). Im Gegensatz zu früheren Darstellungen geht man heute davon aus, dass ein „moderater“ Alkoholgenuß nicht osteoprotektiv wirkt (Ringe 2003).

Ein entscheidender Risikofaktor für ältere Menschen ist die Fallneigung. Mögliche Ursachen sind Blutdruckschwankungen (oft auch medikamentös bedingt!), Augenerkrankungen oder auch Schwindel als Folge von Herzerkrankungen oder Atherosklerose. Bedingt durch schlechtere Reflexe ist oft auch das Abfangen eines Sturzes nicht mehr möglich. Neben der Behandlung von Grunderkrankungen steht hier das Beseitigen von „Stolperfallen“ im täglichen Umfeld sowie ein passiver Schutz, z. Bsp. durch Hüftprotektoren im Vordergrund. Zwei oder mehr Stürze im letzten Halbjahr werden als „starke Risikofaktoren“ bei einer Osteoporose angesehen (Jakob 2005).

Ein niedriger Body-Mass-Index ($BMI < 20$), vor allem, wenn er durch Gewichtsverlust in der Pubertät bedingt ist, wird als ungünstig angesehen. Fettzellen wirken indirekt osteoprotektiv, da sie über Aromatisierungsreaktionen zu einer Erhöhung des basalen Östrogenspiegels führen können. Bei postmenopausalen Frauen konnte ein Zusammenhang zwischen der Menge an Fett und dem basalen Östrogenspiegel nachgewiesen werden (LeBoff 1997).

Assoziationen zwischen Osteoporose und dem metabolischen Syndrom sind wissenschaftlich nicht gesichert. Eine Teilkomponente des metabolischen Syndroms, die Adipositas, reduziert über einen

erhöhten Leptinspiegel das Osteoporoserisiko (Leptin hat einen hemmenden Effekt auf die Osteoklastogenese) (Ringe 2003).

Grundsätzlich ist eine Einteilung in beeinflussbare Risikofaktoren (wie z. Bsp. Bewegungsmangel) und nicht-beeinflussbare Risikofaktoren (z. Bsp. individuelle genetische Voraussetzungen) besonders für das Verständnis und die Compliance des Patienten sinnvoll.

Eine exakte Gewichtung der Risikofaktoren wäre sicherlich wünschenswert. Allerdings ist der Entstehungsmechanismus der Osteoporose neben genetischen Faktoren individuell sehr unterschiedlich geprägt (u.a. durch addierende Risikofaktoren und persönliche Lebensführung sowie Begleiterkrankungen).

2.4 Pathogenese

2.4.1 Aufbau des Knochengewebes

Das Knochengewebe setzt sich aus 4 eigenständigen Kompartimenten zusammen:

1. Periost
2. Kortikalis
3. endostale Oberfläche
4. Spongiosa

80% des Knochengewebes werden durch die Kortikalis gebildet. Das intakte Knochengewebe besteht zu ca. 50% aus Mineralstoffen und zu je 25% aus organischem Material und Wasser. Die Festigkeit des Knochens ist abhängig von der Vernetzung der anorganischen Phase mit der organischen Matrix. Der anorganische Anteil besteht hauptsächlich aus Calcium und Phosphat. Hinzu kommen noch Magnesium, Carbonat und weitere Stoffe. Das Calcium kann im Knochen durch Fluor ersetzt werden, dadurch entstehen festere Kristalle.

Die organische Matrix setzt sich zusammen aus

- exogen passiv aus dem Blut aufgenommenen Bestandteilen, die an Hydroxylapatit binden (Albumin, IgG, Transferrin) und
- endogenen Bestandteilen, die von den Osteoblasten gebildet werden. Diese Peptide sind zu 90% Kollagen Typ I, die restlichen 10% bestehen aus Osteocalcin, Osteopontin sowie zahlreichen weiteren Stoffen .

Das Kollagen sorgt für die Elastizität, die Mineralien für die Festigkeit und Rigidität des Knochens (Bartl 2001).

2.4.2 Calciumhomöostase

Beim Mann sind etwa 1,5 kg Calcium, bei der Frau etwa 1 kg in Form von Hydroxylapatit in den Knochen fixiert. Die Calciumhomöostase, die trotz der erheblichen Calciumkonzentrationsunterschiede zwischen Knochengewebe und Blut aufrechterhalten werden muss, wird hauptsächlich durch das Parathormon, Vitamin D sowie Calcitonin gesteuert. Außerdem wirken zusätzlich regulierend Glukokortikoide, Wachstumshormon sowie Schilddrüsenhormone. Am anfälligsten für Störungen der Calciumhomöostase ist der Vitamin-D-Stoffwechsel (Minne 2002). Der Knochen ist neben seiner Funktion als Bewahrer der statischen Integrität des Organismus auch zentrales Kompartiment der Calciumhomöostase (Lange 2001).

2.4.3 Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten

Die Hauptaufgabe der Osteoklasten besteht in der Knochenresorption. Osteoklasten sind mehrkernige Riesenzellen, die durch die Fusion von Vorläuferzellen („Colony Forming Unit Granulocytes - Macrophages“ = CFU-GM) entstehen. Sie besitzen eigene Östrogenrezeptoren, die bei Stimulation die Rekrutierung unterdrücken. Parathormon sowie Wachstumshormone wirken stimulierend auf die Osteoklasten. Durch das RANKL/RANK/Osteoprotegerin-System werden Heranreifen und Aktivität der Osteoklasten durch die Osteoblasten maßgeblich gesteuert. Ebenfalls von den Osteoblasten kann das Osteoprotegerin (OPG) sezerniert werden. Dieses führt zu einer Hemmung der Aktivität der Osteoklasten. Durch den „macrophage colony-stimulating factor“ (M-CSF), der ebenfalls durch Osteoblasten gebildet werden kann, ist es möglich, die Entstehung von Osteoklastenvorläuferzellen zu fördern. Die Produktion dieses Faktors wird unter anderem durch Interleukin-1 sowie den Tumornekrosefaktor (TNF) angeregt und durch Estradiol gehemmt. Die Resorptionsphase durch Osteoklasten ist bereits nach 2-3 Wochen abgeschlossen.

Osteoblasten synthetisieren die organische Knochengrundsubstanz und spielen eine zentrale und regulatorische Rolle beim Knochenmetabolismus. Sie entstammen den Stromazellen des Knochenmarks. Der Aufbau der Knochenmatrix durch Osteoblasten dauert ca. 3 Monate. Osteoblasten produzieren die Knochenmatrix, vor allem Kollagen Typ 1, Osteocalcin, Osteonectin und das „Bone Morphogenetic Protein“ (BMP). In der Knochenmatrix (=Osteoid) beginnt mit einer Verzögerung von 8-10 Tagen der Mineralisierungs-(kalzifizierungs)vorgang. Hierzu bilden die Osteoblasten Matrixvesikel, die hochkonzentriert Calciumionen enthalten und in den Extrazellulärraum sezerniert werden. Bereits in den Matrixvesikeln werden Mikroapatitkristalle gebildet, die im Extrazellulärraum angelangt die weitere Kristallbildung initiieren (Budekke 1983). Ähnlich wie die Osteoklasten besitzen

auch die Osteoblasten eigene Östrogenrezeptoren. Etwa 10% der Osteoblasten wandeln sich in Osteozyten um, diese liegen im Inneren des Knochens und sind über Canaliculi miteinander verbunden. Ihre genaue Aufgabe ist unklar, wahrscheinlich spielen sie eine Rolle beim Registrieren überalterter Knochensubstanz und setzen deren Umbau in Gang.

Die Knochenbildung der Osteoblasten wiederum ist von der Funktion der Osteoklasten abhängig. Durch die Resorptionstätigkeit der Osteoklasten wird das in der Knochenmatrix abgelagerte TGF β freigesetzt, dies veranlasst die Osteoblasten, vermehrt OPG und Knochensubstanz zu produzieren. 80-95 % der Knochenoberfläche werden von flachen Endothelzellen gebildet, die inaktive Osteoblasten sein können. Sie bilden eine Art Überzug und Schutzschicht des Knochens und stehen ebenfalls über Caniculi mit den Osteoblasten in Kontakt. Sie setzen ebenfalls Umbauzyklen in Gang.

Der erste Schritt der Knochenresorption besteht in einem festen Anheften der Osteoklasten an die Knochenoberfläche. Durch die massenhafte Fusion von sauren Vesikeln mit der Zellmembran im Bereich der Anheftungsstelle faltet sich diese zum sogenannten „Bürstensaum“ (ruffled membrane) auf. Dieser besitzt eine Schlüsselfunktion für die Resorption des Knochens. Die Freisetzung der Calciumionen aus dem Hydroxylapatit des Knochens erfordert die Sekretion großer Mengen Säure. Vieles spricht dafür, dass die Bürstensaummembran für die Ansäuerung der Resorptionslakunen auf einen pH-Wert um 4,5 zuständig ist. Im Bereich der Bürstensaummembran werden Proteinasen (vor allem Cathepsin K) ausgeschüttet. Diese transportieren Proteinpumpenproteine und das Ionenkanalprotein CIC-7 zur Bürstensaummembran. Durch das Zusammenspiel dieser Membranproteine werden Protonen, die im Zytoplasma durch die Carboanhydrase Typ II (CAII) gebildet werden, in die Resorptionslakunen gepumpt. Durch den entstandenen erniedrigten pH-Wert werden die Proteasen, die das Kollagen des Knochens abbauen aktiviert, dadurch kann letztendlich das im Knochen enthaltene Hydroxylapatit aufgelöst werden (Kornak et al. 2003).

Mit zunehmenden Alter lässt die Leistungsfähigkeit der Osteoblasten im Vergleich zu den Osteoklasten nach, so dass dieser dauernde Materialaustausch mit einer Minderung der Materialmenge assoziiert ist (Minne 2002).

Tabelle 3: Stimulatoren und Inhibitoren der Osteoklasten (nach Bartl 2004)

| Stimulatoren | Inhibitoren |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Parathormon • IL-1 • TNF • TGF-alpha • LT | <ul style="list-style-type: none"> • Calcitonin • Gamma-Interferon • TGF-β • E2 |

2.4.4 Umbauvorgänge am Knochen

Wie kaum ein anderes Gewebe unterliegt das Skelettsystem einem ständigen Auf- und Abbau. Der Begriff „Modeling“ bezeichnet das isolierte Wachstum (oder den isolierten Abbau) des Knochens, das mit der Pubertät abgeschlossen wird und in späteren Lebensphasen beim Menschen praktisch nicht mehr vorgefunden wird.

Nach dem Ende der Wachstumsphase gibt es drei Mechanismen, die die Calciumhomöostase aufrechterhalten und dem Ersatz beschädigter Knochen dienen:

- Remodeling: die von den Osteoklasten resorbierte Menge mineralisierten Knochens wird durch die nachfolgende Bautätigkeit der Osteoblasten wieder hergestellt. Dadurch werden jährlich etwa 10% der gesamten Knochenmasse erneuert.
- Perforationen: bestimmte Osteoklasten resorbieren kleine Defekte in tragenden Spongiosastrukturen, ohne dass diese anschließend von Osteoblasten repariert werden. Dadurch geht jeweils eine kleine Knochenmenge unwiederbringlich verloren.
- Mikrokallusformationen: Schwachstellen der Spongiosa frakturieren, worauf die Osteoblasten mit Kallusbildung reagieren (Kornak et al. 2003)

Ein Ungleichgewicht im Zusammenspiel zwischen Osteoklasten und Osteoblasten kann entweder zu einer Akkumulation von Knochenmaterial (Osteopetrose/Osteosklerose) oder zu einem Knochenverlust (Osteoporose) führen.

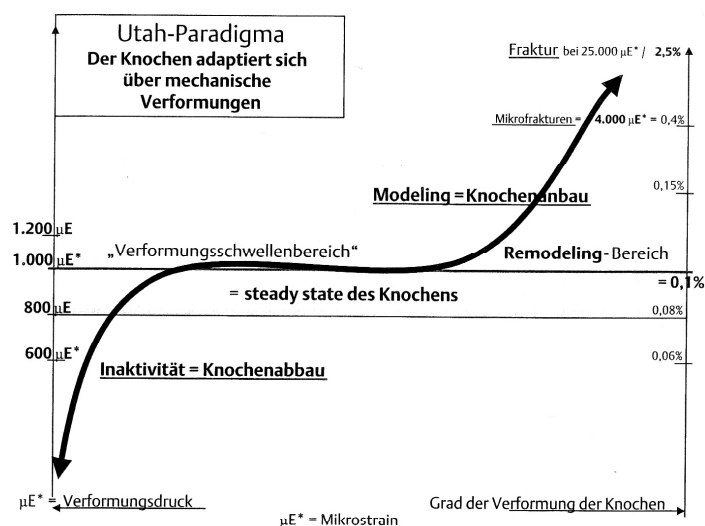
80% des Knochens bestehen aus Kortikalis, 20% aus Spongiosa. Die Kortikalis ist zu 90% mineralisiert und besitzt - bezogen auf ihr Volumen- eine kleine Oberfläche. Aus diesem Grunde werden nur ca. 2,5% ihrer Masse im Jahr umgebaut. Im Gegensatz dazu werden ca. 25% der Spongiosa aufgrund ihrer großen Oberfläche umgebaut.

Im Bereich des trabekulären Knochens findet aufgrund von Umbauvorgängen ein vollständiger Ersatz der Materie alle 3 Jahre, im Bereich der Röhrenknochen alle 30 Jahre statt. Dieser Materialaustausch sichert die mechanische Stabilität und Qualität der knöchernen Strukturen (Minne et al. 2002). Circa 8% des Gesamtskeletts werden pro Jahr umgebaut. Alter und Lebensphase bestimmen die Intensität und Bilanz des physiologischen Knochenumbaus. Während der Wachstumsphase nimmt die Knochenmasse bis zum Erreichen der „Peak Bone Mass“ ständig zu und bleibt dann physiologischerweise bis zum 35.- 40. Lebensjahr in der Gesamtbilanz ausgeglichen. Ab etwa dem 40.- 45. Lebensjahr beginnt der physiologische Knochenabbau: verringerte Knochenumbauraten und verminderter Knochenaufbau bei gleichzeitig unverändertem Knochenabbau führen langfristig zu einer negativen Knochenbilanz. In der zweiten Lebenshälfte ist daher mit einem jährlichen physiologischen

Knochenmasseverlust von ca. 0,25 – 0,5% zu rechnen (maximal 1%). 5- 7 Jahre nach der Menopause sowie bei Männern und Frauen im hohen Alter kann der Verlust der Knochenmasse physiologischerweise auf jährlich 3-5% ansteigen. Während der gesamten Lebenszeit kann der Verlust bei Frauen 30-40%, bei Männern 20-30% der maximalen Knochenmasse betragen (Qualitätsmanagement Osteoporose 1998).

Das sogenannte „Utah-Paradigma“ besagt, dass der Knochen sich den mechanischen Anforderungen anpasst (Wolffsches Gesetz, s. *Abbildung 1*). Die ständige Erneuerung (Remodeling) und die gegebenenfalls notwendige Neubildung (Modeling) sind die Grundlage für diese biomechanische Adaptation. Veränderungen des Gewebedrucks im Knochen z. Bsp. durch den Grad der Verformung stellen die entsprechenden biomechanischen Indikatoren der „Structural Adaptions to Mechanical Usage“ (SATMU) dar. Die Verformungsschwelle für die Beibehaltung der aktuellen Knochenmasse und –struktur liegt bei 1000 μStrain bzw. 0,1% täglicher Verformung des betreffenden Knochens. Bei Unterschreiten dieser Schwelle z. Bsp. durch Inaktivität wird so lange ein Knochenabbau ausgelöst, bis wieder eine Verformung von 0,1% täglich erreicht wird. Ein Überschreiten initiiert dagegen eine Verstärkung der betroffenen Knochenstruktur, wobei jedoch länger anhaltende Verformungen ab etwa 0,4 % zu Mikrofrakturen, ab ca. 2,5% zu Makrofrakturen führen können. Durch hormonelle Änderungen oder Erkrankungen kann die Knochenerhaltungsschwelle verändert werden. So wird z. Bsp. in der Menarche die Remodeling-Schwelle gesenkt, in der Menopause angehoben. Dieses intraossäre selbstregulierende Strukturanpassungssystem ist als eine Untereinheit eingebettet in die sensomotorische Regulation von Haltung und Bewegung der Gesamtkörperfunktion („posture“) - hier spielen Muskelkraft, Muskelspannung und Gelenkspiel eine wichtige Rolle (Abendroth 2004).

Abbildung 1: Knochenadaptation bei mechanischer Deformierung (Abendroth 2004)



2.4.5 Remodeling

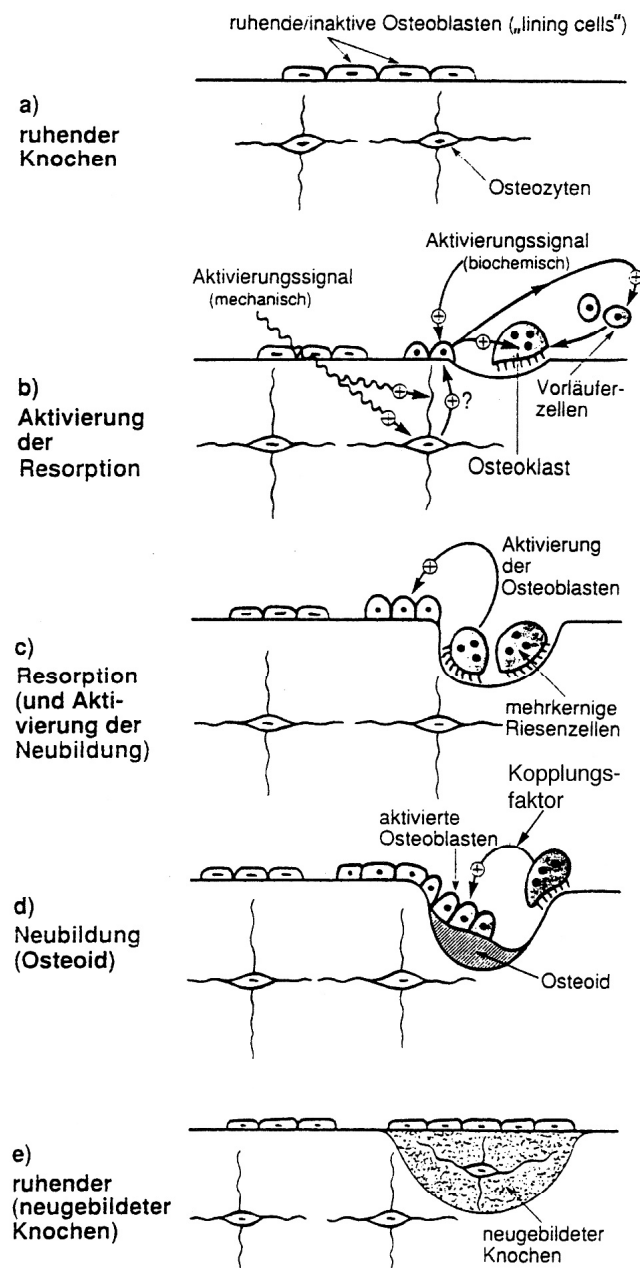
Die Kommunikation zwischen knochenaufbauenden Osteoblasten und knochenabbauenden Osteoklasten (Coupling) erfolgt über Zytokine. Die kleinste Baueinheit des Knochens, bestehend aus einer funktionellen Einheit aus Osteoblasten und Osteoklasten wird „Bone Modelling Unit“ (BMU) genannt. Der Körper besitzt etwa 2 – 5 Millionen BMUs. Die Menge des ausgeschiedenen Calciums und der Kollagenabbauprodukte korreliert mit der Menge aktivierter BMUs (Bartl 2001)

Umbauprozesse finden an der Knochenoberfläche statt, dadurch erklärt sich der hauptsächliche Befall der Spongiosa bei der Osteoporose. Der Prozess des Remodeling läuft nach einem bestimmten Zyklus ab (s. Abbildung 2). Zahlreiche Zytokine und Hormone (PTH, PGE2, IL-1, IL-2, Vit. D3, TNF-alpha) wirken auf das Remodeling ein; für das Entstehen einer Osteoporose besonders wichtig ist das von peripheren Monozyten ausgeschüttete IL-1 sowie das IL-6 (welches physiologischerweise auch im Alter ansteigt). Beide erhöhen unter anderem die CRP-Synthese in der Leber und werden für die gelenknahe Osteoporose bei der rheumoiden Arthritis mitverantwortlich gemacht (Miehle 2000).

Das Remodeling kann in sieben Phasen unterteilt werden (s. *Abbildung 2*):

1. Quiescence (Ruhephase ; „bone lining cells“ als schützender Belag auf der Knochenoberfläche)
2. Activitation (Aktivierungsphase ; Bereitstellung der Osteoklasten)
3. Resorption (Resorptionsphase ; osteoklastischer Knochenabbau)
4. Reversal (Umschaltphase ; Glättung der Resorptionslakunen und Bereitstellung der Osteoblasten)
5. Formation early (Anbauphase mit Osteoidproduktion)
6. Formation late (Anbauphase mit Osteoidmineralisation)
7. Quiescence (Ruhephase; Umwandlung der Osteoblasten in „bone lining cells“)

Der gesamte Remodelingzyklus dauert durchschnittlich 120 Tage. Viele der Regelmechanismen laufen lokal ab, so dass eine systemische Hormonwirkung nicht erforderlich ist. Für die Mineralisation und die Kollagensynthese sind unter anderem die Vitamine D, K, C, B6 und A von Bedeutung. Bei der Entstehung einer Osteoporose im Rahmen einer Immobilisation spielen hauptsächlich die Prostaglandine eine Rolle.

Abbildung 2: Remodeling (modifiziert nach Ziegler 1995):**Tabelle 4: Knochenumbauphasen / Remodeling** (nach Schacht 1995):

| | |
|-----------------------------|----------------|
| Phase der Knochenresorption | ca. 14-30 Tage |
| Umschaltphase | 10 Tage |
| Phase der Knochenformation | ca. 90 Tage |
| Ruhephase | ca. 900 Tage |

2.4.6 Manifestationsarten und Entstehung einer Osteoporose

Relevant für eine Osteoporoseentstehung ist das Überwiegen des Knochenabbaus gegenüber dem Knochenaufbau. Nach der Art des Umbaus gibt es folgende Unterscheidungsmöglichkeiten:

| | | |
|----|----------------------------------|--|
| 1. | High-Turnover-Osteoporose | Knochenaufbau normal, Knochenabbau erhöht (Ursache z. Bsp. Östrogenentzug in der Menopause, Hyperthyreose, Immobilisierung) |
| 2. | Low-Turnover-Osteoporose | Knochenaufbau erniedrigt, Knochenabbau normal (z. Bsp. senile Osteoporose) |
| 3. | Knochenatrophie | Knochenauf- und -abbau erniedrigt |

Eine Osteoporose manifestiert sich meist an den Wirbelkörpern (Anteil Spongiosa 75%) sowie am Femur (Anteil Spongiosa 50-75%).

Tabelle 5: Anteil trabekulärer Knochen in verschiedenen Skelettanteilen (nach Bartl 2004):

| |
|-----------------------------|
| Lendenwirbelsäule ca. 75% |
| Ferse ca. 70% |
| proximaler Femur ca. 50-75% |
| distaler Radius ca. 25% |
| Radiusmitte <5% |

Die Stabilität des Knochens wird durch folgende Faktoren beeinflusst:

1. Knochenmineraldichte (BMD)
2. Verhältnis Spongiosa zu Kompakta
3. Vernetzung der Knochenbälkchen
4. osteoklastische Perforation der Bälkchen
5. Qualität der Grundsubstanz
6. Qualität und Quervernetzung des Kollagens
7. Ablauf und Koordination der Reparaturmechanismen

Die Mikroarchitektur bestimmt entscheidend die Stabilität des Knochens. Hierbei kommt es vor allem auf die Quervernetzung der Spongiosabälkchen an. Durch eine mögliche Perforation eines Bälkchens während der Resorptionsphase wird den Osteoblasten die morphologische Grundlage zum Knochenaufbau entzogen. Es tritt ein „Uncoupling“ ein, das trotz möglicherweise noch guter BMD einen erheblichen mechanischen Defekt darstellen kann. Es wird teilweise vermutet, dass diese Perforationsfrequenz mitentscheidend für die Entstehung einer Osteoporose sein kann (Schulz et al.

1993). Sogenannte „Killer-Osteoblasten“ erzeugen tunnelförmige Lakunen, die anstelle der normalerweise vorhandenen 60 µm tiefen Resorptionslakunen bis zu 150 µm tief reichen. Unklar ist bis jetzt, was diesen Fehler in der Umbaudynamik entstehen lässt (Schulz et al. 1993).

Durch diese Untersuchungen wird die Osteoporose als Ergebnis einer reinen Insuffizienz der Osteoblasten in Frage gestellt und das Auftreten der Erkrankung auch bei relativ normalen BMD-Werten erklärt (Schulz et al. 1993).

Statt einer Verschmälerung vieler einzelner Trabekel entsteht meist der Verlust ganzer Trabekel. Plattenartige Strukturen werden zu Stäben umgebaut, weswegen man von einer „Verstabung der Spongiosa“ spricht. Übrig gebliebene einzeln stehende Bälkchen werden vom Körper als wertlos erkannt und beschleunigt abgebaut. In erster Linie werden horizontale Stäbchen abgebaut, die vertikalen bleiben aufgrund der statischen Belastung länger erhalten („tragende Säulen“); im Röntgenbild zeigt sich dies durch eine senkrechten Streifung („längstrabekulär betonte Spongiosastruktur“) (Bartl 2001).

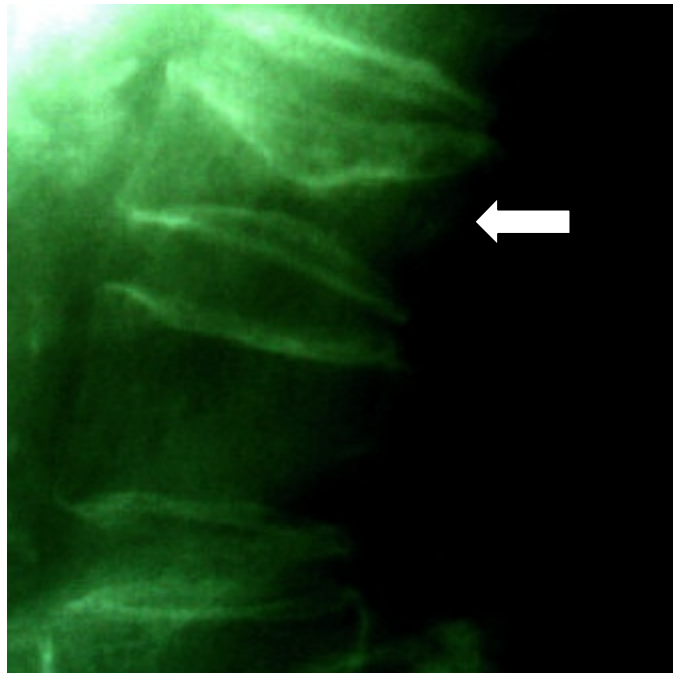
2.4.7 Wirbelkörperfrakturen

Generell sind Frakturen definiert als „akute Kontinuitätsunterbrechung des Knochens“. Wenn kein adäquates Trauma vorangegangen ist, spricht man von einer pathologischen Fraktur, deren Ursache weiter abklärungsbedürftig ist. Ermüdungsfrakturen verlaufen chronisch durch Summationseffekte zahlreicher Mikrotraumata, die nur unzureichend repariert werden.

Am Wirbelkörper ist die Definition einer Fraktur besonders schwierig, da oft viele kleine asymptomatische und im konventionellen Röntgen nicht erkennbare Einbrüche erfolgen können, bis es letztendlich zu einer eindeutig feststellbaren Kompressionsfraktur kommt. Nach Bartl (2001) können Veränderungen am Wirbelkörper in drei Grade eingeteilt werden:

1. Grund- und Deckplattendeformation
2. Vorderwanddeformation
3. Kompressionen

Abbildung 3: Sinterungsfraktur bei postmenopausaler Osteoporose (eigene Abbildung)



Bei den ersten beiden Stadien entstehen die typischen Keil- und Fischwirbel, wobei Mischbilder möglich sind. Von Frakturen betroffen sind meist die unteren thorakalen und die lumbalen Wirbel (Sambrook et al. 1994). Von einem Wirbelkörperbruch spricht man ab einer Höhenminderung von 15% bzw. 4mm (Bartl 2001). Die frühesten Deformierungen sind meist Einsenkungen der Grund- und Deckplatten (bikonkave Deformation).

Um eine solche Fraktur einer Osteoporose zuordnen zu können, müssen folgende Kriterien erfüllt sein (Sambrook 1994):

1. Altersbezogenheit
2. niedrige BMD (mit Vorsicht zu interpretieren, s. o.)
3. spontanes oder inadäquates Trauma
4. das Vorhandensein von Risikofaktoren

2.5 Klassifikation

Einteilungen der Osteoporose sind möglich in:

- lokalisierte /generalisierte Osteoporose
- primäre/ sekundäre Osteoporose
- High-Turn-Over/ Low-Turn-Over-Osteoporose
- ruhende (inaktive)/ foudroyante (aktivierte) Osteoporose (Übergang in aktive Phase oft durch Frakturen nach Bagatelltrauma; eine Aktivierung kann jedoch auch Folge einer spontan eingetretenen

Erhöhung des Knochenumsatzes sein. In der Regel wird die Aktivitätsphase einer Osteoporose durch einen raschen Knochenumsatz = „fast looser“ eingeleitet) (Qualitätsmanagement Osteoporose 1998).

2.5.1 Lokalisierte und generalisierte Osteoporose

Auch bei einer generalisierten Osteoporose ist selten das gesamte Skelett betroffen (dadurch kann es zu Fehlinterpretationen bei Knochendichtemessungen kommen!) Meist findet man einen symmetrischen Befall. Eine typische Form der lokalisierten Osteoporose ist die gelenknahe Osteoporose im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis oder einer Algodystrophie.

2.5.2 Primäre und sekundäre Osteoporose

Bei den primären Osteoporosen werden unterschieden (Ringe 2003, Bartl 2004):

- idiopathische Osteoporose junger Erwachsener (keinerlei Risikofaktoren eruierbar; bis 50. Lebensjahr)
- idiopathische juvenile Osteoporose (selbstlimitierende Erkrankung präpubertierender Kinder, Manifestationalter zwischen dem 8.-14. Lebensjahr)
- Typ I postmenopausale Osteoporose
- Typ II senile Osteoporose (ab dem 70. Lebensjahr)
- primäre Osteoporose mit Risikofaktor (ein oder mehrere Risikofaktoren potentiell beteiligt)

Einen klinischen Sonderstatus nimmt die Osteoporose des Mannes ein. Etwa 5-20% aller diagnostizierten Osteoporosen fallen auf Männer. Dabei sind etwa 50% sekundäre Formen (im Gegensatz zu Frauen, hier machen sekundäre Formen lediglich 10-15% der Fälle aus). Pathogenetisch dominierend sind bei Männern Kortikoidtherapie, Alkohol, Nikotinabusus, Hypogonadismus, Hypercalciurie, Lebererkrankungen, M. Crohn sowie calciumarme Diät (Qualitätsmanagement Osteoporose, 1998). In etwa 60% der Fälle lässt sich ein herausragender Risikofaktor oder eine Hauptursache beschreiben (Jakob 2005).

Die sekundären Osteoporosen können unterteilt werden in (Ringe 1991):

- monoätiologische sekundäre Osteoporosen (einzelner Risikofaktor oder einzelne Erkrankung ist Ursache der Osteoporose)
- polyätiologische sekundäre Osteoporose (multiple Risikofaktoren vorliegend)

Das Verhältnis von primären zu sekundären Osteoporosen beträgt 4:1. Etwa 80% der primären Osteoporosen sind postmenopausalen Ursprungs. Die Multifaktorialität von Osteoporosen macht eine

strenge Unterscheidung zwischen rein „primärer“ und rein „sekundärer“ Osteoporose zunehmend schwieriger- es findet sich immer wieder eine Grauzone zwischen diesen beiden Formen (Jakob 2005).

2.5.3 Postmenopausale Osteoporose

Eine ätiologische Abgrenzung dieser Erkrankung begründete sich auf folgende, aus prospektiven Beobachtungsstudien abgeleiteten Zusammenhänge (Themenheft Therapieheft DVO-Leitlinien 2003):

- Zusammenhang zwischen Knochenverlust und menopausalem Östrogenentzug bzw. damit verbundenen Veränderungen im Zytokinstoffwechsel
- exponentieller Anstieg osteoporotischer Frakturen bei Frauen einige Jahre jenseits des durchschnittlichen Alters bei Eintritt in die Menopause, wobei zunächst Wirbelfrakturen und distale Radiusfrakturen im Vordergrund stehen
- ein konsistent häufigeres Auftreten osteoporotischer Frakturen bei Frauen im Vergleich zu Männern
- der Zusammenhang zwischen Östrogen-(Gestagen)therapie bei postmenopausalen Frauen und einer Abnahme des Frakturrisikos

Das Vorkommen prämenopausaler Osteoporosen bei Patientinnen mit primärer oder sekundärer Amenorrhoe und damit länger währendem endogenen Hormonmangel belegt die Bedeutung der weiblichen Hormone für den Aufbau und Erhalt des Knochens. Pathophysiologisch kann jedoch die postmenopausale Osteoporose nicht allein auf den Hormonmangel zurückgeführt werden. Sie etabliert sich mit unterschiedlichen Latenzzeiten nach der Menopause. Ca. 70% der Frauen erkranken nicht an einer Osteoporose. Dies lässt darauf schließen, dass im Einzelfall genetischen und anderen Faktoren eine entscheidende Rolle zukommt.

Postmenopausale Osteoporosen treten meist zwischen dem 51. und 75. Lebensjahr auf. Bereits perimenopausal setzt oft ein Knochenschwund ein. Der Östrogenausfall führt zum Abfall von IL-6 und anderen Zytokinen, dadurch kommt es zu einer verstärkten Rekrutierung und Ansprechbarkeit von Osteoklasten. Zudem wird der Knochen empfindlicher für die resorptiven Effekte des Parathormons. Auch bei Männern kann infolge eines Testosteronmangels ein vergleichbarer hormonbedingter Knochenschwund auftreten (Bartl 2004).

2.5.4 Senile Osteoporose

Die postmenopausale Osteoporose geht stufenlos in die senile Form über. Diese repräsentiert vor allem den Alterungsprozess (Involution) und ist mit einer Zunahme der Osteoklastentätigkeit verbunden. In

Beckenkammbiopsien konnte gezeigt werden, dass ab dem 50. Lebensjahr die Anzahl der Osteoblasten und Osteoklasten tatsächlich zunimmt. Es zeigt sich daher statt eines atrophischen und trägen Knochengewebes vielmehr das Bild eines gesteigerten Knochenumbaus. Weitere ursächliche Faktoren für eine senile Osteoporose sind vermehrte Immobilität, Störungen im Vitamin-D-Metabolismus sowie ein leichter sekundärer Hyperparathyreoidismus (z. Bsp. als Folge einer chronischen Niereninsuffizienz). Die Osteoporose Typ II tritt nach dem 70. Lebensjahr auf, das Verhältnis Frauen zu Männern beträgt 2:1. Auch der kortikale Knochen wird bei dieser Erkrankung zunehmend abgebaut, als Folge finden sich hauptsächlich Schenkelhals-, Radius- und Beckenfrakturen. Circa 80% aller osteoporosebedingten Frakturen sind diesem Altersabschnitt zuzuordnen. Eine rigide Unterteilung zwischen postmenopausaler und seniler Osteoporose wird mit zunehmendem Lebensalter immer schwieriger (Bartl 2004). Bei Hochbetagten verwischen auch die Grenzen zwischen seniler Skelettinvolution und Osteoporose als Krankheitsbegriff.

Neben Wirbelkörperfrakturen bestimmen Extremitätenfrakturen - besonders die proximale Femurfraktur - das Bild dieser Erkrankung. Oft stellt die Osteoporose das Endresultat eines lebenslangen Prozesses dar, wobei die Manifestation bereits in Kindheit und Jugend determiniert wurde. Hohes Lebensalter per se stellt bereits einen Risikofaktor für eine senile Osteoporose dar. Durch die im Alter rapide abnehmende Teilungsfähigkeit und damit verbundene verminderte Proliferationsfähigkeit der Mesenchymzellen stehen dem Knochen weniger Vorläuferzellen für Osteoblasten zur Verfügung. Einen weiteren wichtigen Ausgang für eine senile Osteoporose stellt die verminderte Synthesefähigkeit der Nieren mit daraus resultierender Verminderung der Vitamin D-Metaboliten dar. Über eine zunehmend ungenügende Versorgung mit Vitamin D und Calcium kommt es wiederum zu einem in der Regel moderat ausgeprägten „senilen sekundären Hyperparathyreoidismus“ mit vermehrtem Skelettabbau (Ringe 2003).

Abbildung 4: Pathogenese der postmenopausalen Osteoporose (Bartl 2004)

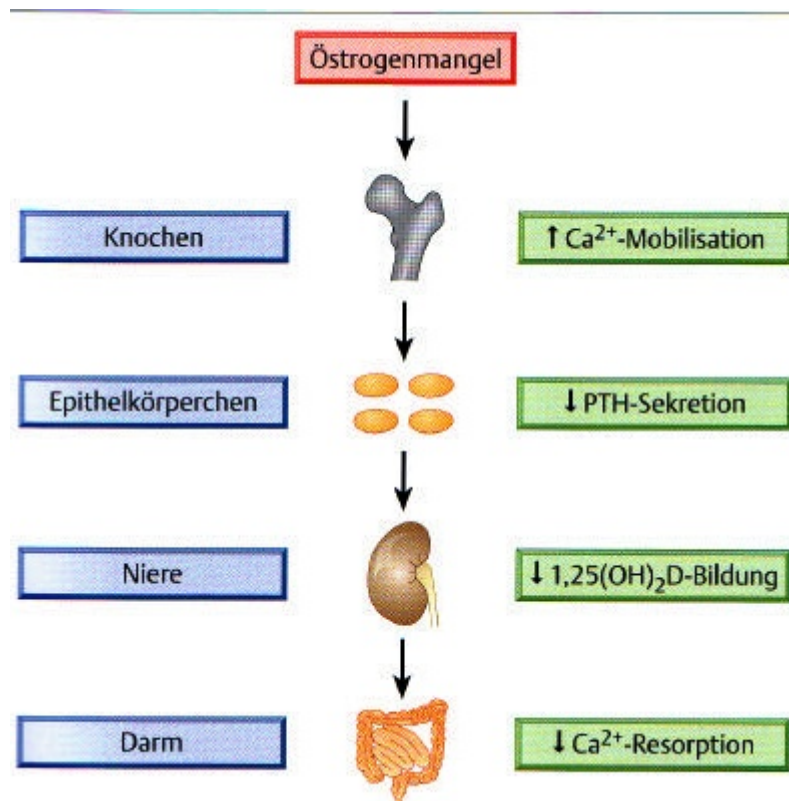
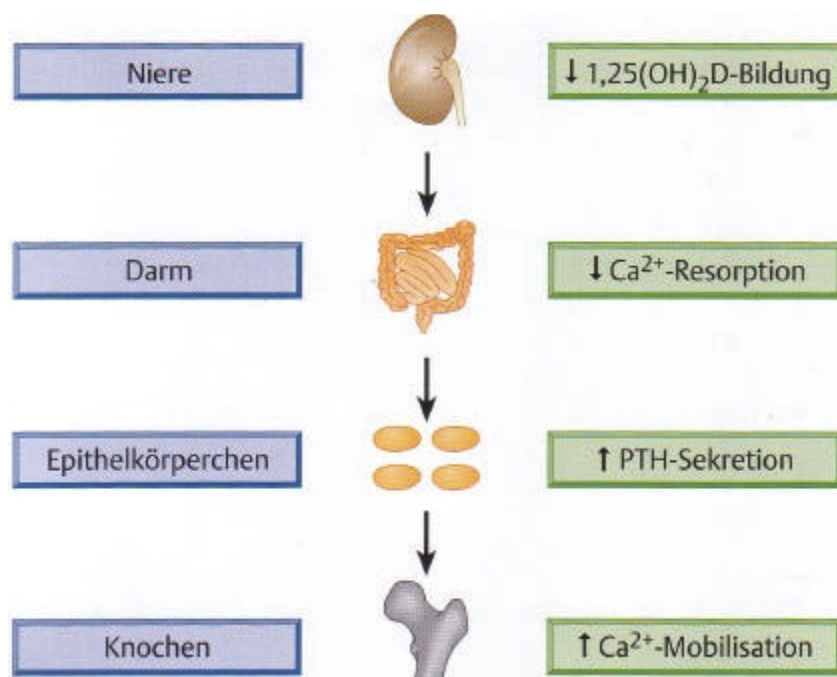


Abbildung 5: Pathogenese der senilen (Typ II) Osteoporose (Bartl 2004)



2.5.5 sekundäre Osteoporosen

Tabelle 6: Ursachen und Formen sekundärer Osteoporosen (nach Lange 2001)

| Ursachen/Formen | Mechanismen |
|---|--|
| endokrine Störungen | |
| Hypogonadismus/Sexualhormonmangel | Fortfallen der osteoprotektiven Sexualhormonwirkung |
| Hyperthyreoidismus | Steigerung des Knochenumbaus (Abbau > Anbau) |
| Hyperparathyreoidismus | Steigerung des Knochenumbaus (Abbau > Anbau) |
| Hypercortisolismus (M. Cushing / Glukokortikoidmedikation) | Verminderung der Calciumaufnahme |
| nutritiv-intestinale Erkrankungen | |
| Mangelernährung / Maldigestion / Malabsorption / Z. n. Magen-Darm-Resektion | vermindertes Angebot an Vitamin D und Calcium verminderte Aufnahme an Vitamin D und Calcium |
| M. Crohn / Colitis ulcerosa | zusätzlicher Entzündungseffekt |
| Alkoholismus | Hemmung der Osteogenese / Unterversorgung mit Vitamin D und Calcium |
| renal | |
| Niereninsuffizienz | Hyperphosphatämie; Hypocalciämie; sekundärer Hyperparathyreoidismus; D-Hypovitaminose |
| genetisch | |
| Osteogenesis imperfecta / andere Knochendysplasien | fehlerhafte Kollagenbildung |
| entzündlich | Entzündungseffekt |
| neoplastisch/ maligne Erkrankungen | Produktion osteolytischer Faktoren wie PTHrP, OAF, Prostaglandine |
| Immobilisation | unzureichender physikalischer Anreiz zur Knochenneubildung |
| Organtransplantation | verminderte Mobilität, Hemmung der Calciumaufnahme und Osteogenese durch immunsuppressive Therapie |
| weitere seltene Ursachen | |

2.5.6 Entzündungsbedingte Osteoporose

Der mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen einhergehende Knochenverlust wird den sekundären Osteoporosen zugerechnet (Kennedy 1977, Keck 1994). Bei Patientinnen mit einer rheumatoiden Arthritis findet man in rund 40% eine Osteopenie, in ca. 20% eine Osteoporose. Sie zeigen damit ein deutlich erhöhtes Osteoporoserisiko gegenüber nicht Erkrankten. Das relative Frakturrisiko männlicher Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt 1,3, das Risiko weiblicher Patienten wird mit 1,2

angegeben (DVO Leitlinien 2003). Allerdings wird bei diesen Zahlen nicht zwischen einer entzündungsbedingten und einer kortikoidinduzierten Osteoporose unterschieden.

Die entzündungsbedingte Osteoporose resultiert aus einer Störung des physiologischen Remodeling-Prozesses. Zugrunde liegen können neben einer Alteration in der Synthese/Produktion und Aktion lokaler Faktoren auch hormonelle Dysregulationen. Die lokale, juxtaartikuläre Osteoporose ist ein typisches Frühsymptom und diagnostisches Kriterium bei entzündlich-rheumatischen Krankheiten wie z. Bsp. der rheumatoiden Arthritis, dem entzündlichen Lupus erythematodes oder der septischen Arthritis. Die Ätiologie ist nicht völlig geklärt. Neben einer lokalen Gewebshyperämie im Rahmen des inflammatorischen Geschehens werden Immobilisierung sowie Effekte durch Entzündungsmediatoren aus der Synovialis diskutiert (Reid 1989). Den Entzündungsmediatoren wurde in den letzten Jahren eine nicht unerhebliche Rolle im Entstehungsprozess der Osteoporose zugeschrieben. Im Rahmen des inflammatorisch- synovitischen Prozesses kommt es unter anderem zur Freisetzung von Zytokinen aus Makrophagen in die Synovia, u.a. von IL-1 sowie TNF (Lipsky et al. 1989, Feldmann et al. 1990). Beide Zytokine haben durch direkte Wirkung auf die Osteoblastendifferenzierung sowie durch Stimulation der Prostaglandin-E₂-Produktion einen knochenresorbierenden Effekt (Gowen et al. 1983, Dayer et al. 1986). Bei akuten Schüben einer rheumatoiden Arthritis werden hohe Konzentrationen der von Zellinfiltrationen/Makrophagen und der entzündlichen Synovialis sezernierten Zytokine TNF-alpha, Gamma-IFN, IL-1, IL-2 sowie IL-6 im Blut gemessen. Dies lässt vermuten, dass neben parakrinen Effekten auch systemische Wirkungen bestehen. Der genaue Anteil der Zytokine am Entstehen einer sekundären entzündungsbedingten Osteoporose muss jedoch durch Studien noch weiter geklärt werden.

Neben der lokalen juxtaartikulären Osteoporose wird als Komplikation entzündlich-rheumatischer Erkrankungen eine generalisierte Osteoporose beobachtet (Gowen et al. 1983, Ringe 1990, Hall et al. 1991, Gough et al. 1994, Lane et al. 1995). Verschiedene Faktoren wie unmittelbar mit der Erkrankung assoziierte Mechanismen, Therapiefolgen sowie zusätzlich von der Grunderkrankung unabhängige, den Knochenmasseverlust akzelerierende Faktoren, sind an der Pathogenese dieser Form der Osteoporose beteiligt.

Es ist nachgewiesen, dass sich auch bei fehlender Kortikoidgabe eine Osteoporose entwickelt und diese somit nur eine potentielle Zusatznoxe bedeutet (Ringe 1990). Eine Korrelation der systemischen Osteoporose mit der Entzündungsaktivität ist belegt, so dass eine frühe Therapie mit Kortikosteroiden zur adäquaten Suppression des Entzündungsprozesses eine „Osteoporoseprävention“ bewirken kann. Als sicher gilt, dass Kortikosteroide in hohen Dosierungen über einen längeren Zeitraum gegeben zu einer sekundären Osteoporose mit erhöhter Frakturrate führen (Cooper et al. 1990); dagegen ist bei

niedriger Gabe von Kortikoiden (<7,5 mg Prednisolon täglich) dieser Effekt nicht obligat (Bulter et al. 1991, Hall et al. 1991).

Für nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR/NSAID) wurde in vivo ein Einfluss auf die Osteoblasten- und Osteoklastenfunktion sowie auf die Prostaglandin- und Zytokinproduktion nachgewiesen (Bulter et al. 1991). Es konnte ein positiver Einfluss von regelmäßiger Einnahme von Aspirin und NSAID auf die Knochendichte mit daraus vermindertem Frakturrisiko gesehen werden (Bauer et al. 1996).

Bei der rheumatoiden Arthritis ist eine Alteration zirkulierender Sexualhormone bekannt (Cutuolo et al. 1986, Gordon et al. 1986, Spector et al. 1989), die pathogenetische Bedeutung für die Entstehung einer Osteoporose ist jedoch nicht eindeutig geklärt.

Aussagekräftige Studien über einen Mangel an Vitamin D-Metaboliten im Rahmen eines sekundären Hyperparathyreoidismus liegen bislang noch nicht vor. Weitere Faktoren, die im Rahmen eines Vitamin-D Mangels und einer Calciummalabsorption bei rheumatoider Arthritis eine Rolle spielen könnten, sind eine Fehlernährung sowie Kortikosteroidmedikation.

Weitere Studienbefunde belegen, dass Zytokine wie z. Bsp. TNF-alpha auch den Knochenaufbau stören, indem sie die Osteoblastenapoptosis, d. h. den programmierten Zelltod fördern (Mohamed-Ali 1995).

Eine der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, die mit einer entzündungsbedingten Osteoporose einhergehen kann und umfassend untersucht wurde, ist die ankylosierende Spondylitis.

Im frühen Krankheitsverlauf kann es hier zu lokalen knöchernen Erosionen und/oder einer juxtaartikulären Osteoporose kommen. Im weiteren Verlauf folgen Knochenneuformationen im Bereich der Wirbelsäule. Früher wurde die spinale Osteoporose auf eine Immobilisation zurückgeführt. Dies änderte sich schlagartig, als 1989 die Arbeitsgruppe um Will eine relevante Osteoporose im Bereich der Lendenwirbelsäule und der Halswirbelsäule bereits im Frühstadium der Erkrankung, in dem Immobilisation noch keine Rolle spielt, nachwies. Neben einer verminderten Knochendichte konnte auch ein erhöhtes Frakturrisiko festgestellt werden (Ralston 1990). Die Osteoporoseentwicklung im Rahmen der ankylosierenden Spondylitis spielt sich bevorzugt axial ab. Daraus resultierende Kompressionsfrakturen stellen eine oft unerkannte Komplikation der Erkrankung dar (Ralston 1990). In Abhängigkeit von der humoralen Entzündungsaktivität zeigte sich in einem an der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim untersuchten Patientenkollektiv mit ankylosierender Spondylitis eine Erniedrigung des biologisch wirksamen 1,25-Vitamin D₃ bei normwertigen 25-Vitamin D₃. Als Grund hierfür lassen sich folgende Hypothesen erheben: (a) eine reduzierte 1,25-Vitamin D₃-Synthese bewirkt eine Suppression der 1-alpha-Hydroxylase-Aktivität, und (b) eine vermehrte Elimination von 1,25-Vitamin D₃ aus der Zirkulation bei hoher Entzündungsaktivität durch vermehrte Bindung von 1,25-Vitamin D₃ an Vitamin D-Rezeptoren immunkompetenter Zellen u./o. vermehrte extrarenale Mobilisierung von

1,25-Vitamin D₃ zu inaktiven Metaboliten. Die Verminderung von 1,25-Vitamin D₃ und dem PTH bei hoher Entzündungsaktivität könnte ein entscheidendes Bindeglied zwischen entzündungsassoziierter Knochenresorption und Verminderung

Abbildung 6: Pathogenetische Gesichtspunkte der sekundären Osteoporose bei rheumatoider Arthritis (Lange 2001)

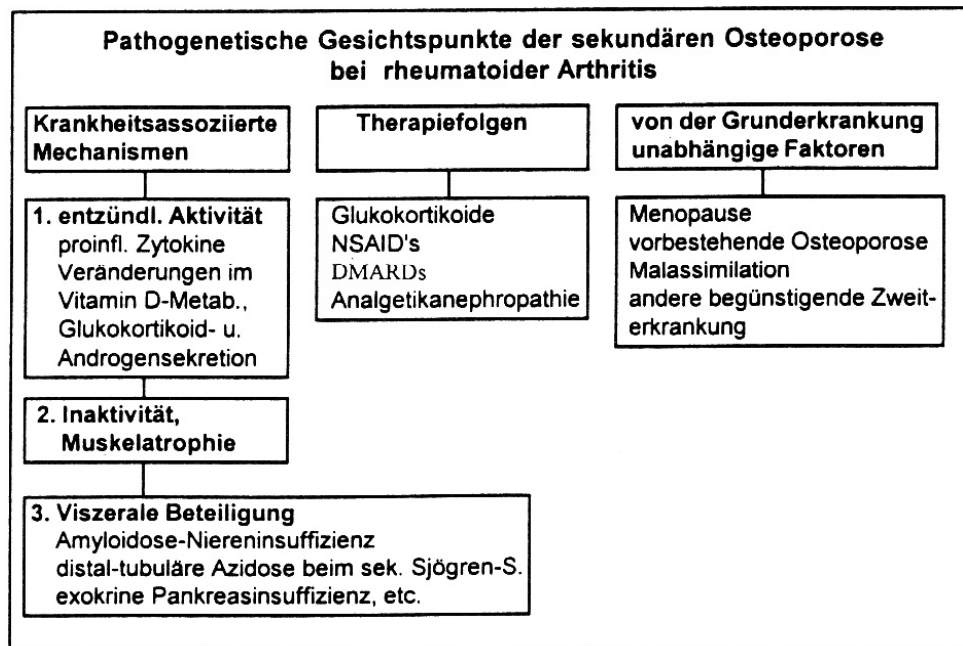
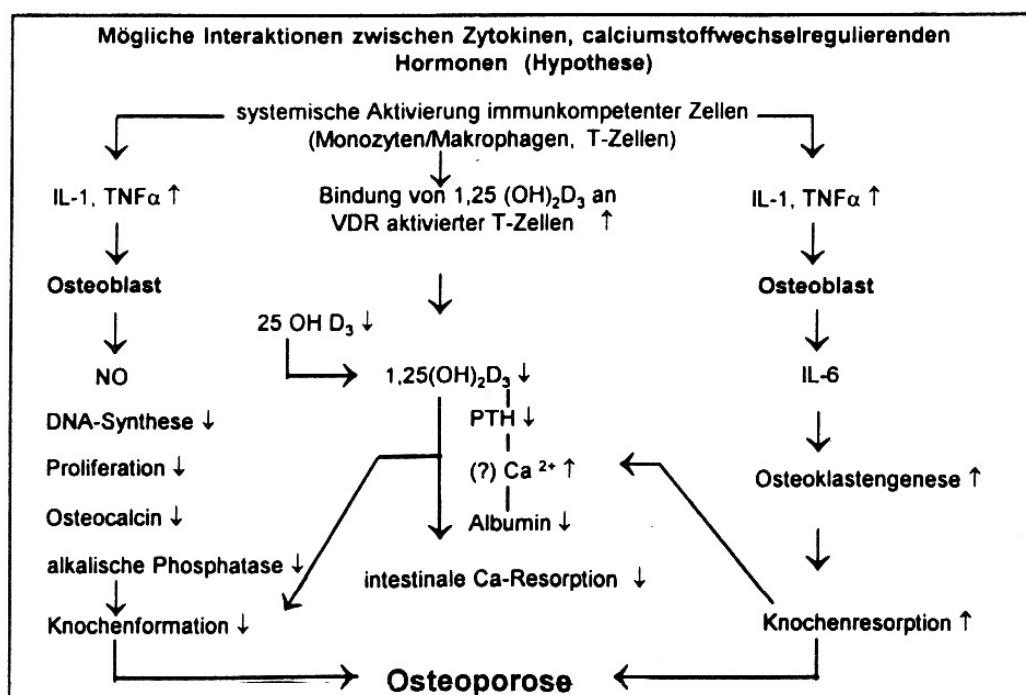


Abbildung 7: Mögliche Interaktionen zwischen Zytokinen und stoffwechselregulierenden Hormonen (Lange 2001)



der Knochenformation darstellen und zusätzlich durch Beeinträchtigung der intestinalen Calciumabsorption entscheidend zur Pathogenese der Osteopenie/Osteoporose bei der ankylosierenden Spondylitis beitragen (Lange 2001).

Im Rahmen dieser Untersuchungen konnte außerdem eine Assoziation der Entzündungsaktivität zu erhöhten TNF-alpha- und verminderten IGF-1-Serumspiegeln belegt werden. Diese Konstellation muss aufgrund ihrer negativen Auswirkungen auf den Knochenmetabolismus ebenfalls als möglicher pathogenetischer Faktor der Osteoporose/Osteopenie bei ankylosierender Spondylitis angesehen werden (Lange 2001).

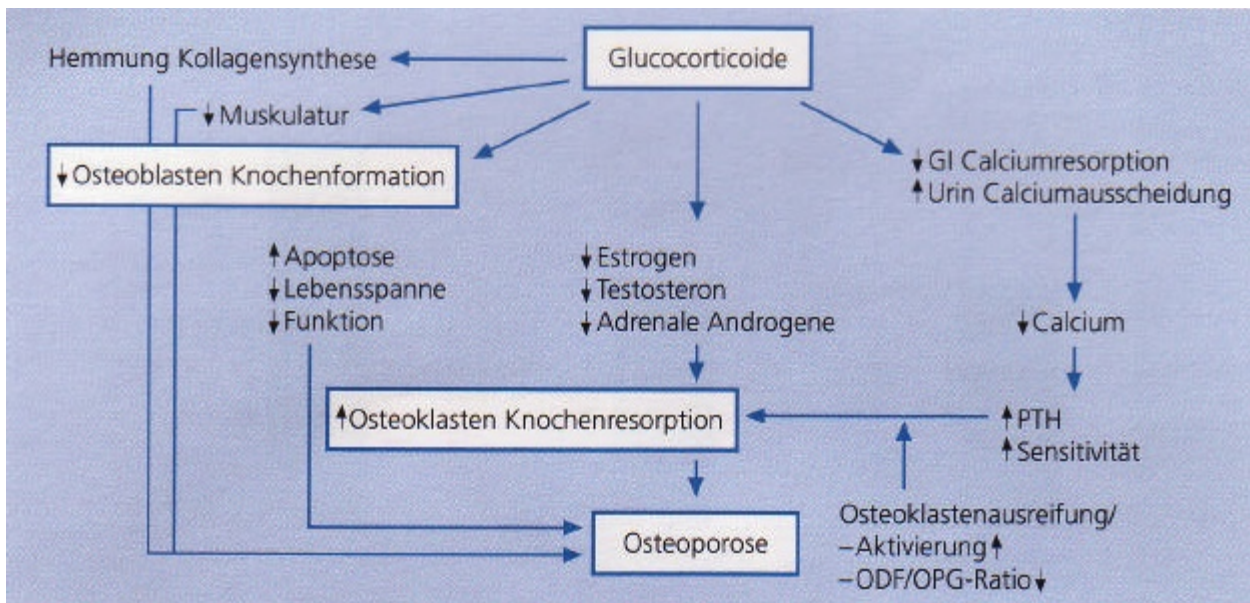
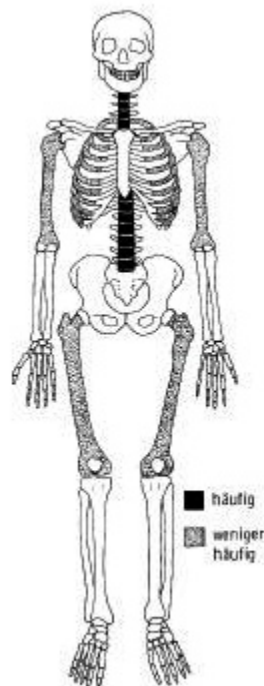
Zusammenfassend sollte im Verlauf der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen die Entwicklung einer sekundären Osteoporose zukünftig mehr an Beachtung finden, da sie einen erheblichen Anteil der Morbidität bedingt und zu einem ausgeprägten Verlust an Lebensqualität führen kann.

2.5.7 Glukokortikoidinduzierte Osteoporose

Unter den sekundären Osteoporosen ist die glukokortikoidinduzierte Osteoporose die häufigste Form (DVO Leitlinien 2003, Ringe 2004). Die Hälfte der Patienten, die mit Kortikoiden behandelt werden, leidet unter entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Die Prävalenz der kortikosteroidinduzierten Osteoporose beträgt ca. 1 % in der Erwachsenen-Bevölkerung und steigt mit zunehmenden Alter bis auf 2,5% an (Ringe 2004).

Der unter systemisch verabreichten Glukokortikoiden eintretende Verlust an Knochenmasse ist die Folge einer Entkopplung von Knochenauf- und abbau. Glukokortikoide hemmen über eine Verminderung der Synthese von 1,25-Cholecalciferol die enterale Calciumresorption. Gleichzeitig steigern sie über die Hemmung der tubulären Calciumrückresorption in der Niere die Calciumausscheidung mit dem Urin. Zur Kompensation des Calciummangels wird vermehrt Parathormon freigesetzt und damit verstärkt Knochensubstanz abgebaut. Zusätzlich kommt es unter Glukokortikoiden zu einer direkten Parathormonfreisetzung sowie einer verstärkten Parathormonsensibilisierung. Unter längerer Glukokortikoidtherapie wird der Knochenaufbau direkt über die Hemmung der Osteoblastentätigkeit und indirekt über die verminderte Steroidsekretion (u.a. Testosteron!) in den Gonaden sowie über die verminderte Synthese von Wachstumshormon und des „insulin like growth factor I“(IGF I) gestört. Der durch Glukokortikoide verursachte Verlust an Muskelmasse (Myopathie) beeinträchtigt ebenfalls den Knochenabbau (QM Osteoporose 1998).

Abhängig von Kortikoiddosis und Dauer der Steroidtherapie zeigen Patientinnen mit rheumatoider Arthritis ein relatives Frakturrisiko zwischen 1,5 und 5,2.

Abbildung 8: Pathophysiologie der kortikoidinduzierten Osteoporose (Ringe 2004)**Abbildung 9: typische Lokalisation der kortikoidinduzierten Osteoporose** (Adler 1983)

Männliche Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen unter Therapie mit oraler Kortikoidmedikation wiesen in 72% eine Osteopenie und in 36% eine Osteoporose auf (DVO Leitlinien 2003) - bei diesen Zahlen werden rein entzündungsbedingte Osteoporosen nicht gesondert erfasst.

Eine weitere Krankheitsgruppe mit regelmässiger Kortikoideinnahme und erhöhtem Osteoporoserisiko sind Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Hier sind ebenfalls oft multifaktorielle Gründe für die Erkrankung zu sehen.

Bei all diesen Grunderkrankungen ist der steroidinduzierte Knochenverlust im Verlauf der ersten 6 Monate der Therapie am höchsten. Deshalb nimmt das Frakturrisiko bereits bei Kurzzeitbehandlungen zu. Darüber hinaus gilt: Je höher die Glukokortikoiddosen und je länger die Therapiedauer, desto größer ist das Frakturrisiko. Bei einer langjährigen hochdosierten Steroidgabe ist fast immer mit dem Entstehen einer Osteoporose zu rechnen, wenn auch individuell sehr große Schwankungen in der Kortikoidtoleranz des Skelettsystems zu beobachten sind. Bei einer länger als 6 Monate dauernden und mit einer Einzeldosis von über 7,5 mg Prednisolon tgl. durchgeführten Therapie ist von einem Knochenmasseverlust von 5-7% jährlich auszugehen. Die Festlegung einer Glukokortikoiddosis, bei der sicher keine Osteoporose mehr entsteht (Schwellendosis), ist zur Zeit nicht möglich (QM Osteoporose 1998, Ringe 2004). Der stärkste Knochendichteverlust betrifft die Wirbelsäule- sehr häufig treten daher Wirbelkörperfrakturen, gefolgt von Rippen- und Schenkelhalsfrakturen auf. Bis zu 50% der mit Kortikosteroiden behandelten Patienten erleiden eine Fraktur (Ringe 2004). In der PSIO-D Studie wurde an einer Zahl von insgesamt 199 Patienten, die orale Kortikoide wegen unterschiedlicher Erkrankungen einnehmen, die Frakturrate untersucht. Es zeigte sich, dass der Anteil osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen verglichen mit der weiblichen Allgemeinbevölkerung um 54 % höher liegt (in absoluten Zahlen 24,7 gegen 16%) (Bachmann et al. 2004). In zwei Studien zeigte sich, dass trotz regelmässiger Einnahme von Vitamin D und Calcium mehr als 20% der Patienten, die mit Kortikoiden behandelt wurden, eine Fraktur erlitten (Buckley et al. 1996, Adachi et al. 1997)

Klinisch und gestützt auf klinische Studien werden zwei Patientengruppen unterschieden:

- inzidente Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis, chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung oder chronisch entzündlichen Darmerkrankung, die erstmals oder nach wenigstens einjähriger Pause erneut eine Steroidtherapie mit wenigstens 7,5 mg Prednisolonäquivalent für voraussichtlich 6 Monate erhalten sowie Patienten mit neu aufgetretenen klinisch apparenten osteoporotischen Frakturen.
- prävalente Patienten mit einer der o.g. Erkrankungen, die bereits seit mindestens 6 Monaten mit Steroiden in einer Mindestdosierung von 7,5 mg/d Prednisolonäquivalent behandelt werden. Zu dieser Gruppe gehören auch die Patienten, die eine wenigstens sechsmonatige Steroidtherapie der o.g. Dosierung vor weniger als 12 Monaten abgeschlossen hatten und vor oder am Anfang einer erneuten Therapie stehen (Leitlinien DVO 2003).

2.6 Klinik

Schmerzen stellen ein führendes Symptom bei einer Osteoporose dar. Neben akuten schweren Schmerzscherben (unter anderem entstehend durch Mikro- oder Makrofrakturen sowie extrem hohe

Umbauraten im spongiösen Knochen) können ein spondylogener/ ligamentärer Überlastungsschmerz (resultierend aus ligamentär irritativen und osteogenen Komponenten, vom Patienten eher in der Tiefe als Ruheschmerz verspürt), ein myofaszialer Schmerz (als Folge einer einseitigen Belastung z. Bsp. durch Schonhaltung oder Fehlhaltung), ein chronischer „Knochenschmerz“ sowie ein nicht genau lokalisierbarer psychosomatisch bedingter Schmerz vorkommen (Lange et al. 2004). Akute Frakturschmerzen zeichnen sich typischerweise durch vermehrte Erschütterungsempfindlichkeit sowie gürtelförmig nach vorne ausstrahlende Beschwerden aus (Willburger et al. 2003). Sowohl Schmerzen als auch die statischen Veränderungen können zu Inaktivität, Depressivität, Vereinsamung, reduzierter Lebensqualität und erhöhter Mortalität führen.

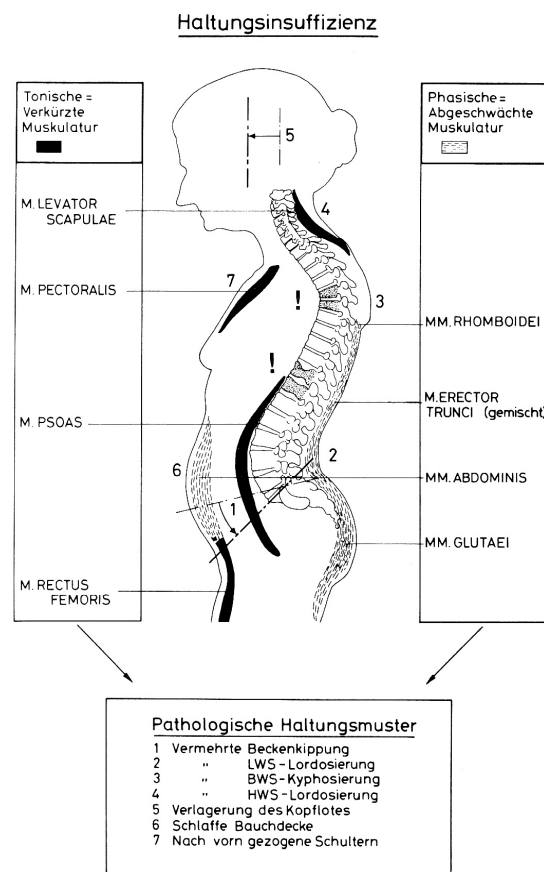
Abbildung 10: „Tannenbaumphänomen“ bei postmenopausaler Osteoporose mit mehreren Wirbelkörperfrakturen und deutlicher Wirbelsäulenskoliose (eigene Aufnahme)



Die klinische Untersuchung zeigt bei einer fortgeschrittenen Osteoporose einen typischen Rundrücken („Witwenbuckel“) mit vermehrter Kyphose der Brustwirbelsäule, eine Rumpfverkürzung, die Ausprägung von Hautfalten („Tannenbaumphänomen“) sowie eine Vorwölbung des Abdomens (eine Folge des sich verkürzenden Abstands zwischen Sternum und Symphyse). Für die Patienten sehr schmerzhaft ist das Aufsitzen des Rippenbogens auf dem Beckenkamm (das sich bei der klinischen Untersuchung tasten lässt). Die Höhenminderung der Wirbelkörper kann zu einer schmerzhaften

Berührung der Dornfortsätze führen (Baastrup-Phänomen, „kissing spine“). Der Körperschwerpunkt wird durch die vermehrte Kyphose im Bereich der Brustwirbelsäule nach vorne verlagert, dadurch wird der Gang unsicherer und kleinschrittig, die Sturzgefahr nimmt zu. Mit zunehmender Brustkyphose muss, um den Blick geradeaus richten zu können, eine Hyperlordose der Halswirbelsäule und Beugehaltung der Kniegelenke eingenommen werden (Willburger et al. 2003). Durch diese Fehlbelastung können vermehrt Gonarthrosen entstehen. Durch die Hyperlordose der Halswirbelsäule kann es zu Einengungen der Neuroforamina vor allem in den unteren Abschnitten gegebenenfalls mit Nervenwurzelreizerscheinungen in den Segmenten C5-C8 kommen. An der Lendenwirbelsäule können sich Hyperlordosekreuzschmerzen mit pseudoradikulärer Ausstrahlung ausbilden. Zusätzlich kann es zur Dekompensation latenter Spinalkanalstenosen (meist L5 und S1) kommen (Willburger et al. 2003). Patienten mit schwerer Osteoporose klagen vermehrt über Zahnprobleme mit Lockerung und Ausfall von Zähnen. Ursachen sind eine Erweiterung der bestehenden Wurzelhöhlen (Alveolen) und die Lockerung des aus Kollagen bestehenden Zahnhalteapparates. Man beobachtet zusätzlich immer wieder einen Zusammenhang zwischen Osteoporose und einer dünnen, vermehrt transparenten Haut (Bartl 2004). Aus klinischer Sicht ist die Osteoporose jedoch primär als Wirbelsäulenerkrankung einzustufen.

Abbildung 11: Schmerzgenese bei der Osteoporose (aus Dambacher, 1982)



Grundsätzlich bedeutet eine Osteoporose als prinzipiell gut therapierbare Erkrankung keine Erhöhung der Mortalität. Dies ändert sich jedoch, wenn Komplikationen wie z. Bsp. proximale Femurfrakturen auftreten. Es besteht dann eine signifikant reduzierte Lebenserwartung (Sterblichkeit in den ersten 12 Monaten nach proximaler Femurfraktur 10-20%; diese Zahl liegt signifikant höher als bei gleichaltrigen Vergleichspopulationen). Im Rahmen einer 2000 veröffentlichten Studie zeigte sich, dass das relative Risiko, nach einem Oberschenkelhalsbruch zu versterben um den Faktor 6,7 erhöht war (Culey et al. 2000). Auch eine hochgradige Thoraxdeformität durch Keilwirbelbildung im Bereich der mittleren Brustwirbelsäule gilt als Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit (begünstigt werden z. Bsp. Lungenemphysem, Cor pulmonale oder Pneumonien) (Ringe 2003).

2.6.1 Klinische Besonderheiten bei der postmenopausalen Osteoporose

Bei jüngeren postmenopausalen Frauen steht die Wirbelkörperfraktur im Vordergrund. Nur in einem Viertel der Fälle sind Stürze vorangegangen. Frauen mit einer radiologisch erfassten Wirbelkörperfraktur haben ein bis zu fünffach höheres Risiko als Frauen ohne Wirbelkörperfraktur gleichen Alters, innerhalb der nächsten 12 Monate erneut Wirbelkörperfrakturen zu erleiden. Zusätzlich besteht ein mehr als vierfach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Frauen ohne Wirbelkörperfraktur gleichen Alters, innerhalb weniger Jahre eine proximale Femurfraktur zu erleiden. Die röntgenabsorptiometrisch gemessene Knochendichte übt einen entscheidenden Einfluss auf das Frakturrisiko aus (DVO Leitlinien 2003).

Indikationsstellungen zur medikamentösen Therapie bei einer postmenopausalen Osteoporose (n. Pfeilschifter 2005):

- multiple typische Wirbelkörperfrakturen unabhängig von der Knochendichte*
- Wirbelkörperfraktur und DXA-T-Wert \leq oder gleich -2 Standardabweichungen
- Schenkelhalsfraktur und DXA-T-Wert \leq oder gleich -2,5 Standardabweichungen
- periphere Fraktur und DXA-T-Wert \leq oder gleich -2,5 Standardabweichungen
- therapeutisch nicht ausreichend zu beeinflussende Stürze und DXA-T-Wert \leq oder gleich -2,5 Standardabweichungen
- therapeutisch nicht ausreichend zu beeinflussendes Untergewicht und DXA-T-Wert \leq oder gleich -2,5 Standardabweichungen
- DXA-Wert \leq oder gleich -3,5 Standardabweichungen ohne zusätzliches Risiko*

* = kein Bestandteil der DVO-Leitlinien 2003

2.6.2 Klinische Besonderheiten bei der senilen Osteoporose

Bei diesem Krankheitsbild steht die proximale Femurfraktur im Mittelpunkt des Geschehens. Eine besondere Rolle spielen hier Sturzereignisse. Ca. 30% aller 65-jährigen stürzen zumindest einmal pro Jahr. Von diesen erleiden ca. 30- 40% schwerwiegende Verletzungen, wobei die Schenkelhalsfraktur die häufigste ist. Ungefähr 40% aller Heimeinweisungen resultieren aus einem Sturz. Von der „Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin“ (DGAM) wurden daher evidenzbasierte Leitlinien zu diesem Thema erstellt (Therapieheft DVO Leitlinien 2003).

2.7 Diagnostik

Am Anfang der Diagnostik sollte stets eine ausführliche Anamnese stehen, die eine Einschätzung des individuellen Risikos aufgrund der vorhandenen (in Kapitel 2.3 dargestellten) Risikofaktoren zulässt. Erst diese Abschätzung des individuellen Risikos ermöglicht eine zuverlässige Interpretation der Ergebnisse der Knochendichtemessung (Schulz et al. 1993). Immer gefragt werden sollte nach einer Abnahme der Körpergröße. Bei der klinischen Untersuchung - die stets eine Beurteilung des internistischen Status zum Ausschluss möglicher Grunderkrankungen beinhalten sollte - erfolgt eine Beurteilung des Habitus (inkl. Gangbild und Fettverteilung). Bei Verdacht auf eine Osteoporose schließt sich eine Knochendichtemessung sowie eine Laboruntersuchung an. Gegebenfalls ist die Anfertigung von konventionellen Röntgenaufnahmen erforderlich.

Die verschiedenen Methoden der Knochendichtemessung werden im Kapitel 3 betrachtet.

2.7.1 Labor

Laborbestimmungen können immer nur punktuelle Bestimmungen sein. Sie können beeinflusst werden von individuellen, jahreszeitlichen oder auch circadianen Rhythmen. Fehlermöglichkeiten können sowohl abnahme- als auch transportbedingt auftreten. Bei chronischen Prozessen ist daher in der Interpretation Vorsicht geboten, nur der Verlauf mehrerer Messungen ist im Kontext des Gesamtbefundes aussagekräftig.

Eine osteoporosetypische Laborkonstellation existiert im Gegensatz zu Osteomalazien nicht, bei einer primären Osteoporose sind die Routinelaborwerte meist unauffällig. Laborbefunde dienen in diesem Zusammenhang der Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Osteoporose sowie dem Ausschluss weiterer Ursachen des Knochenabbaus wie z. Bsp. maligner Erkrankungen. Mit Hilfe von „Knochenmarkern“ können auch Aussagen über die Aktivität der Erkrankung getroffen werden. Sie

dienen jedoch nicht der Diagnosestellung sondern sind hilfreich beim Monitoring unter osteoprotektiver Medikation.

Zur Basisdiagnostik gehören (Schmolke 2001):

- die Bestimmung von Calcium und Phosphor (entweder im Serum oder im Urin), wobei nur signifikante Verluste erfasst werden können. Eine Erhöhung des Serumcalciums findet sich im Rahmen einer Osteoporose lediglich bei hohem Knochenumsatz oder langer Immobilisation. Eine Hypercalciämie kann hinweisend auf ein Malignom oder einen primären Hyperparathyreoidismus sein (als Konsequenz sollte daher bei Vorliegen einer Hypercalciämie das Parathormon bestimmt werden). Eine Hypocalciämie kann verursacht werden durch einen ausgeprägten Vitamin D-Mangel oder eine chronische Niereninsuffizienz mit daraus resultierendem sekundären Hyperparathyreoidismus (hier ist ebenfalls eine Bestimmung des Parathormones erforderlich). Die Calciumausscheidung im 24h-Urin spiegelt die orale und intestinale Calciumaufnahme wieder. Sie gibt einen guten Hinweis auf die Notwendigkeit einer Calciumsubstitution und ist deswegen bei Vorliegen einer Osteoporose empfehlenswert. Es besteht eine circadiane Rhythmik mit einer Minimumausscheidung bei Nacht. Eine Erhöhung der Ausscheidung kann z. Bsp. durch einen Hyperparathyreoidismus oder Metastasen verursacht sein. Auch das Phosphat besitzt eine ausgeprägte circadiane Rhythmik und sollte daher morgens nüchtern bestimmt werden.
- die Bestimmung der Nierenfunktion mittels Kreatinin i.S., gegebenfalls Kreatiniclearence. Sie beeinflusst die Bewertung der Ergebnisse der Knochenmarker sowie der calciumregulierenden Hormone und muss bei Auswahl und Dosierung der Medikamente mitbedacht werden.
- die Bestimmung der Entzündungsparameter BSG und CRP
- die Bestimmung der Eiweißelektrophorese sowie von Bence-Jones-Proteinen im Urin bei Verdacht auf einen malignen Prozess; bei negativem Ergebnis und bestehendem Verdacht auf ein Plasmozytom Durchführung einer Immunelektrophorese (diese kann z. Bsp. IgD- und IgE-produzierende Plasmozytome darstellen)
- die Bestimmung von Vitamin D im Serum (1.25 Vitamin D3 + 25 Vitamin D3)
- die Bestimmung des kleinen Blutbildes, der Glukose, der Transaminasen sowie der Gamma-GT (jeweils im Serum)

Bei entsprechenden Indikationen sind folgende Serumtests zusätzlich indiziert (Bartl 2003):

- TSH (evtl. fT3, fT4)
- Östrogen oder Testosteron

2.7.2 Knochenmarker

Wird alter Knochen abgebaut oder neuer Knochen gebildet, so entstehen Ab- und Anbauprodukte, die in das Blut und schließlich in den Urin abgegeben werden, die sogenannten Knochenmarker. Durch die Bestimmung dieser Marker können „high“- von „low-turnover“-Osteoporosen unterschieden werden. Vor allem kann jedoch die richtige Medikamenteneinnahme sowie das Ansprechen der Therapie rasch beurteilt werden. Diese Tests erlauben jedoch nicht die Diagnosestellung einer Osteoporose und können daher eine Knochendichtemessung nicht ersetzen.

Grundsätzlich existieren drei Arten von Knochenmarkern:

1. anorganische (z. Bsp. Calcium, Phosphat)
2. Matrix-Parameter des An- und Abbaus
3. zellspezifische Enzyme (z. Bsp. alkalische Phosphatase)

Tabelle 7: Knochenmarker (nach Ringe 2003):

| Knochenanbau | Knochenabbau |
|---|-------------------------------------|
| alkalische Phosphatase | Hydroxyprolin |
| knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) | Hydroxylysin |
| Osteocalcin | tartratresistente saure Phosphatase |
| Osteonectin | Desoxypyridinolin |
| Kollagen-Polypeptide | Kollagen Telo peptide |

Parameter der Knochenneubildung sind vor allem die alkalische Knochenphosphatase, das Osteocalcin und das Osteonectin.

Die alkalische Knochenphosphatase im Serum stellt den klassischen Parameter der Osteoblastenaktivität dar. In der Befundauswertung muss berücksichtigt werden, dass sie mit zunehmenden Lebensalter ansteigt. Die Werte liegen bei Männern höher als bei Frauen (deren Werte wiederum postmenopausal ansteigen). Während der Wachstumsphase liegen die Normbereiche ebenfalls höher. Die alkalische Knochenphosphatase ist eines von mehr als fünf Isoenzymen der alkalischen Phosphatase (AP). Wenn Leberschäden ausgeschlossen sind, stellt die Gesamt-AP einen guten und preisgünstigen Marker für die Osteoblastenaktivität dar. Die Bestimmung des Knochenisoenzyms ist zwar organspezifisch, jedoch aufwendig und teuer. Zudem besteht im ELISA-Test eine Kreuzreaktivität zwischen Leber- und Knochenisoenzym von ca. 15-20%. Durch Fluoride oder die Gabe von Parathormon werden Osteoblasten stimuliert und es kommt zu einem Anstieg der AP. Dagegen wird die Auswirkung einer Bisphosphonatgabe unterschiedlich beurteilt: Manche

Autoren postulieren eine Supprimierung des Gesamtumsatzes, während andere von einem Anstieg der AP-Werte ausgehen, was auf einen Knochenaufbau hinweisen könnte (Dörner 1999).

Osteocalcin wird vitamin-K-abhängig und vitamin-D-induziert von den Osteoblasten produziert. Es ist das zweithäufigste Matrixprotein nach dem Kollagen Typ I und im Serum schnell abgebaut. Deswegen können verschiedene Bruchstücke mitgemessen werden, die eine teilweise ausgeprägte Kreuzreaktivität aufweisen und so das Ergebnis verfälschen können. Kontrazeptiva senken die Werte, körperliche Aktivität führt zu einer Erhöhung. Zusätzlich weist es eine ausgeprägte circadiane Rhythmik auf und ist chemisch labil- darum ist eine zügige Verarbeitung der Proben erforderlich. Ein routinemäßiger Einsatz des Osteocalcins wird derzeit nicht empfohlen, obwohl die Sensitivität bei einer kortikosteroidinduzierten Osteoporose der AP überlegen ist (Dörner 1999).

Als Parameter des Knochenabbaus dienen vor allem Kollagenbausteine und Kollagen-Quervernetzungsprodukte („Cross-links“), die in das Blut freigesetzt und mit dem Urin ausgeschieden werden. Die mechanische Stabilität des Kollagens Typ I hängt von der Struktur der Moleküle und deren Quervernetzung ab. Durch Pyridinolon und Desoxypyridinolin werden die aktivierten Fibrinmoleküle zu Fibrillen verknüpft, bei deren Abbau wieder freigesetzt und über die Nieren ausgeschieden. Keines der beiden Moleküle kommt in Haut oder Bindegewebe vor. Im Gegensatz zum Hydroxyprolin ist das Desoxypyridinolin knochen- und dentinspezifisch. In der Routinediagnostik verwendet werden Pyridinolin sowie Desoxypyridinolin, die die früher gebräuchlichen Marker Hydroxyprolin sowie tartratresistente Phosphatase verdrängt haben. Der Urinmarker Hydroxyprolin sollte nicht mehr verwendet werden, da dieser auch ein Abbauprodukt von nicht-knochenspezifischem Kollagen anderer Organe wie z. Bsp. der Leber darstellt (Bartl 2004). Die „Cross-links“ steigen nach der Menopause an und normalisieren sich wieder unter Hormonsubstitution. Sie sind von Mahlzeiten, der Kollagenneosynthese sowie Leber- und Nierenfunktion unabhängig und stellen damit den besten Parameter des Knochenabbaus speziell unter Bisphosphonattherapie dar. Sie besitzen eine Sensitivität von ca. 90% (Dörner 1999). Eine Reduktion um mehr als 30% gegenüber dem Ausgangswert gilt als Ansprechen („response“) auf eine antiresorptive Therapie (Bartl 2004). Zur Therapiekontrolle wird empfohlen, die erste Messung vor Beginn einer Therapie und die nächste Messung frühestens nach 6 Monaten vorzunehmen. Die fehlende Senkung eines Resorptionsmarkers während einer Bisphosphonat- oder SERM-Therapie kann auf mangelnde Compliance hinweisen (Ringe 2003). Mögliche Fehlerquellen sind die zum Teil erheblichen Tagesschwankungen. Bei der rheumatoiden Arthritis besteht eine Korrelation zur Entzündungsaktivität und der Anzahl der betroffenen Gelenke. Es empfiehlt sich im klinischen Alltag, jeweils einen An- und Abbauparameter zu bestimmen (Schulz et al. 1993). Indikationen für die Messung in der Praxis können sein: Unklare Fälle oder Problemfälle, Therapieresistenz, Compliance-Kontrolle bzw. Therapiekontrolle (Ringe 2003).

Inwieweit die Einteilung über Knochenmarker in „high“- und „low-turnover-Osteoporose“ differentialtherapeutische Konsequenzen hat, ist umstritten. Bei eindeutigen High-Turnover-Fällen wäre grundsätzlich eine antiresorptive Therapie, bei Low-Turnover-Fällen eine osteoanabole Therapie sinnvoll. Tatsächlich reicht jedoch die Datenlage zur Zeit nicht aus, dieses Konzept vorbehaltlos zu empfehlen. Alle Marker haben einen relativ breiten Referenzbereich, so dass viele Patienten weder der einen noch der anderen Gruppe einzuordnen sind. Durch frische Frakturen mit gesteigerten Knochenumbau im Rahmen der Kallusbildung können die Marker erhöht werden. Und letztendlich wurden auch bei großen Therapiestudien bisher nie systematisch die verschiedenen Gruppen von Patienten selektioniert (Ringe 2003). So konnte in einer Auswertung von 175 Knochenbiospien bei Patienten mit Osteoporose die Arbeitsgruppe um Mehl nachgewiesen werden, dass die einmalige Messung spezifischer Knochenstoffwechselparameter keine sichere Zuordnung zu dem Vorliegen einer Low- oder high-Turnover-Osteoporose erlaubt (Mehl et al. 2002).

2.7.3 Röntgen

Das Röntgen dient vor allem dem Auffinden von Frakturen und Einbrüchen, besonders bei einem stummen Krankheitsverlauf. Nur 33% der osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen werden klinisch diagnostiziert. Eine Frühdiagnose zu stellen ist allein mit Hilfe des Röntgens nicht möglich, da erst BMD-Verluste ab 30-40% der Ausgangsmasse sichtbar werden und außerdem eine verminderte Knochendichte nicht spezifisch für eine Osteoporose ist. Sie kann ebenso z. Bsp. bei einer Osteomalazie, bei primärem oder sekundärem Hyperparathyreoidismus oder einer einheimischen Sprue auftreten (Keck et al. 1994). Die präklinische Osteoporose (Osteopenie) sowie eine Osteoporose Stadium 1 ohne Wirbelkörperfrakturen können nur durch eine Osteodensitometrie erfasst werden.

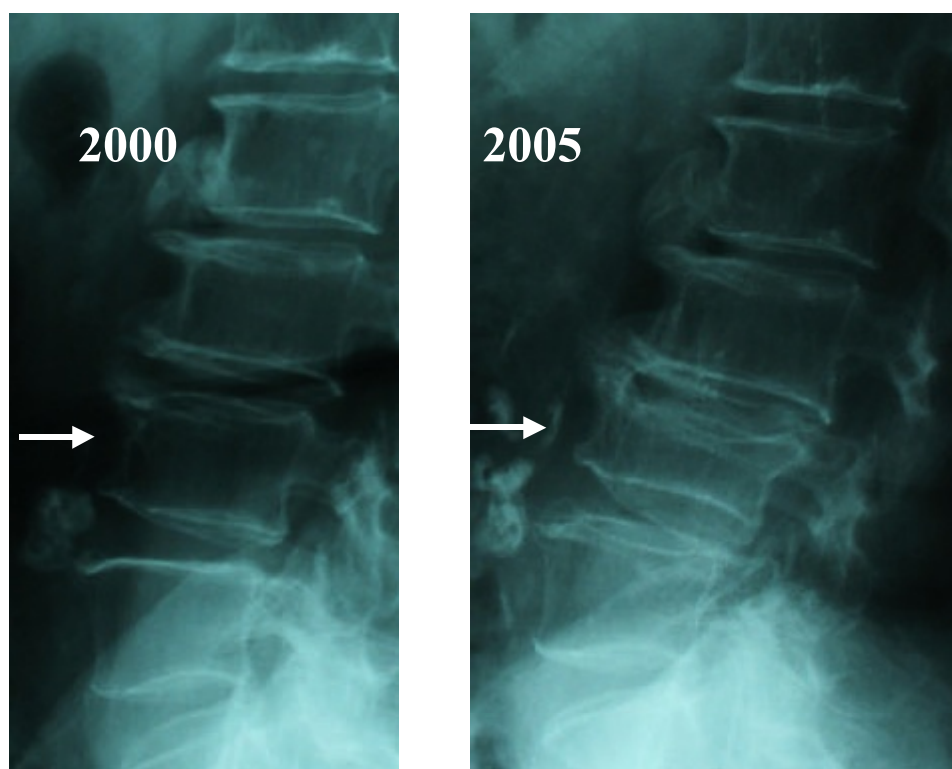
Typische Veränderungen im Röntgenbild sind eine Rahmenstruktur der Wirbelkörper, die durch den Abbau der Spongiosa bei noch erhaltener Kortikalis entsteht. Der Wirbelkörper scheint wie mit einem Silberstift gezeichnet („Silberstiftphänomen“). Hinzu kann eine Akzentuierung der Hauptbelastungslinien (längstrabekulär betonte Spongiosastruktur, „tragende Säulen“) und eine Ballonierung der Zwischenwirbelräume durch Deck- und Grundplattenveränderungen auftreten (Bartl 2001).

Bei anhaltenden Rückenschmerzen und/oder Knochendichteverlusten müssen immer maligne Neoplasien (Metastasen, multiples Myelom) ausgeschlossen werden. Hierzu können CT, MRT oder die Szintigraphie dienen (Keck et al. 1994, Bartl 2001).

Bei einer Osteomalazie erscheinen die Strukturen verwaschener und es zeigen sich Looser'sche Umbauzonen: frakturanfällige, nichtmineralisierte Faserknochenareale an schmerzhaften Extremitäten (Bartl 2001). Hier hilft zur weiteren Differentialdiagnose neben der laborchemischen Vitamin D Analyse eine Knochenbiopsie (bei Vorliegen einer Osteomalazie können Osteoidvermehrungen nachgewiesen werden).

Degenerative und entzündliche Erkrankungen müssen ebenfalls differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Spondylarthrosen und Spondylitiden imponieren mit subchondralen Sklerosierungen und dem Auftreten von Osteophyten bis hin zu spangenförmigen Verknöcherungen. Liegt ein primärer oder sekundärer Hyperparathyreoidismus vor, lassen sich oft pseudozystische Aufhellungen und eine Dreischichtigkeit der Wirbelkörper nachweisen.

Abbildung 12: Verlauf einer postmenopausalen Osteoporose (eigene Abbildung)



2.7.4 Weitere bildgebende Verfahren

Sie spielen in der Routinediagnostik nur am Rande eine Rolle. Zu ihnen gehören:

- die Morphometrie des Wirbelkörpers (morphometric X-ray absorptiometry, MXA). Hier werden Röntgenaufnahmen der Brust- und Lendenwirbelsäule ausgewertet und die Wirbelkörper mit Hilfe eines automatisierten Konturfindungsprogrammes ausgemessen. Allen

Verfahren gemeinsam ist die Vermessung der anterioren (Ha), medialen (Hm) und posterioren (Hp) Wirbelkörperhöhe. Bei einer Reduktion von >15% bzw. >4 mm Höhe spricht man von einem Wirbelkörpereinbruch (Minne 2002).

- Skelettszintigraphie („Bone Scan“) unter Verwendung ^{99m}Tc -markierter Bisphosphonate. Sie dient zur Erkennung lokaler Knochenläsionen oder Frakturen und hat den Vorteil einer raschen Beurteilung des gesamten Skeletts. Bereits 2 Tage nach einer Fraktur ist mit einer Anreicherung zu rechnen. Der Nachteil ist die geringe Spezifität dieser Untersuchung.
- Computertomographie (CT). Mit ihrer Hilfe lässt sich besonders gut die Knochenstruktur analysieren. Sie ermöglicht die sichere Beurteilung der Wirbelkörperhinterkante sowie der Verhältnisse im Spinalkanal (Willburger et al. 2003). Ein Nachteil ist die relativ hohe Strahlenbelastung. Die Osteodensitometrie mittels QCT wird im Kapitel 3.4 besprochen.
- Magnetresonanztomographie (MRT). Ihre Domäne ist die Darstellung entzündlicher oder tumoröser Infiltrate im Knochenmark. Sie ist die Methode der Wahl zur Differenzierung zwischen osteoporotischen und metastatischen Wirbelkörperfrakturen. Sie erlaubt neben einer Beurteilung des Spinalkanals am besten die Altersbestimmung einer Kompressionsfraktur. Durch den Nachweis eines Knochenödems lassen sich akute oder subakute Kompressionsfrakturen feststellen (Willburger et al. 2003). Ein weiterer Vorteil ist die fehlende Strahlenbelastung, ein Nachteil der relativ hohe Zeit- und Kostenaufwand pro Untersuchung (Bartl 2004).

2.8 Therapie

Die Therapie der Osteoporose muss grundsätzlich drei Ziele verfolgen:

1. Senkung der Frakturnrate
2. Erhöhung der BMD
3. Schmerzreduktion und Verbesserung der Lebensqualität

Eine Therapie sollte bereits bei der Prävention beginnen. Unterschieden werden Primärprävention z. Bsp. durch Maßnahmen zum Erreichen einer möglichst hohen „peak bone mass“ und Verhinderung des Knochenabbaus insbesondere bei heranwachsenden Frauen mit noch normaler Knochendichte, die in der Postmenopause physiologischerweise einen höheren Knochendichteverlust zu erwarten haben), Sekundärprävention (z. Bsp. Maßnahmen, die insbesondere bei peri- und postmenopausalen Frauen mit weiteren Risikofaktoren das Entstehen einer Osteoporose verhindern sollen) und Tertiärprävention (welche nur schwer von der eigentlichen Therapie im engeren Sinne abgegrenzt werden kann). Sie

beinhaltet Maßnahmen zur Prävention von Frakturen bei Osteoporose) (Arzneiverordnung in der Praxis 2003).

Die Bestimmung der BMD dient der Therapiekontrolle und als Langzeitparameter. Am Knochen sollten folgende Effekte erzielt werden:

1. Beschleunigung des Knochenaufbaus
2. Mineralisation des gebildeten Osteoids
3. Hemmung des Knochenabbaus

Seit dem Jahre 2003 existieren evidenzbasierte Leitlinien für die Therapie der postmenopausalen, der senilen und der glukokortikoidinduzierten Osteoporose.

Tabelle 8: Evidenzgrade (nach Themenheft Leitlinien DVO 2003):

| | |
|-----|--|
| 1++ | Meta-Analyse <u>oder</u> systematischer Überblick randomisierter kontrollierter Studien oder randomisierte Studien mit sehr guter Qualität |
| 1+ | gut durchgeführte Meta-Analysen <u>oder</u> systematischer Überblick randomisierter kontrollierter Studien <u>oder</u> randomisierte kontrollierte Studien mit sehr niedrigem Risiko für Verzerrung (Bias) |
| 1- | Meta-Analyse <u>oder</u> systematischer Überblick randomisierter kontrollierter Studien <u>oder</u> randomisierte kontrollierte Studien mit sehr hohem Risiko für Bias der Studienergebnisse |
| 2++ | Guter systematischer Überblick von Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien. Gute Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien mit einem niedrigen Risiko einer Verfälschung (confounding, bias) und einer hohen Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung |
| 2+ | Gute Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien mit einem niedrigen Risiko einer Verfälschung (confounding, bias) und einer mäßigen Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung |
| 2- | Gute Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien mit einem hohen Risiko einer Verfälschung (confounding, bias) und einer mäßigen Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung |
| 3 | Nicht-analytische Beobachtungsstudien wie z. Bsp. Fallserien oder Fallbeschreibungen |
| 4 | Expertenmeinung, Konsensuskonferenz |

Tabelle 9: Empfehlungsgrad, abgeleitet aus den Evidenzgraden (nach Themenheft Leitlinien DVO 2003):

| | |
|---|--|
| A | Mindestens eine Studie des Evidenzgrad 1++ mit direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation <u>oder</u> mehrere Studien des Evidenzlevels 1+ mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation |
| B | Studien bis zum Evidenzgrad 2++ mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation <u>oder</u> Extrapolation von Studien mit Evidenzlevel 1++ oder 1+ |
| C | Studien bis zum Evidenzgrad 2+ mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation <u>oder</u> Extrapolation von Studien mit Evidenzlevel 2++ |
| D | Evidenzgrad 3 oder 4 <u>oder</u> Extrapolation von Studien mit dem Evidenzgrad 2+ |

2.8.1 allgemeine prophylaktische Maßnahmen

Zu den allgemeinen Maßnahmen, die einen günstige Wirkung auf die Frakturrate oder einen wesentlichen Einfluss auf die Knochenstabilität und Knochendichte haben, zählen (nach Pfeilschifter 2005):

- Meiden von Immobilisation
- Durchführung eines Koordinationstrainings bei muskuloskeletaler Insuffizienz
- gezielte Sturzanamnese und Behandlung von Konditionen, die mit einer erhöhten Sturzgefahr einhergehen
- Vermeidung von Schenkelhalsfrakturen durch Tragen eines Hüftprotektors
- ausreichender Aufenthalt im Freien zur Sicherung des Vitamin D-Bedarfs (z. Bsp. 15 Minuten Sonnenlichtexposition 3x wöchentlich)
- tägliche Zufuhr 1000-1500 mg Calcium mit der Ernährung, Substitution von Vitamin D3 und Calcium z. Bsp. im höheren Lebensalter oder bei Malassimilation
- Vermeiden von Untergewicht ($BMI < 20$)
- Meiden von knochenschädlichen Genußgiften wie Nikotin, Alkohol in Mengen von >30 g täglich
- Überprüfung der Medikation (Sedativa, Kortikoide)
- Überprüfung TSH-Wert einmal jährlich bei Patienten mit L-Thyroxinmedikation
- präferentieller Einsatz von Thiaziden bei der Therapie eines arteriellen Hypertonus (zusätzliche fraktursenkende Wirkung der Therapie)

2.8.2 physikalische Therapie

Die physikalische Therapie ist sowohl in präventiver, kurativer als auch rehabilitativer Hinsicht als gleichwertig zur Pharmatherapie einzustufen. Sie ist keine alternative sondern eine unabdingbare und ergänzende Therapie. Generell lassen sich zwei Arten von Zielen differenzieren:

- Ziele, die allein durch physikalische Therapie zu erreichen sind wie z. Bsp. qualitative Strukturverbesserung der Knochensubstanz, Beeinflussung der Rundrückenbildung oder Sturzprophylaxe.
- Ziele, die mit der Pharmakotherapie gemeinsam angestrebt werden, z. Bsp. befundbezogene Schmerzlinderung oder Erhöhung der Knochendichte.

Aus methodischen oder auch ethischen Gründen sind zur differentialindikativen physikalischen Therapie keine Resultate aus randomisierten klinischen Studien verfügbar. Somit ist die Angabe einer Evidenz oft nicht möglich. Die Wirksamkeit ist jedoch teilweise schon seit Jahrhunderten empirisch belegt, eine Falsifikation dieser Methoden wurde bis heute nicht erbracht. Die überragende Rolle der Krankengymnastik (KG) der Osteoporose steht außer Zweifel. Es stehen eine große Anzahl spezieller Methoden zur Verfügung, die zum Teil als Einzel- oder Gruppentherapie, im Trockenen oder Bewegungsbad oder in Form von passiven oder aktiven Übungen erfolgen können. Vordergründig werden Bewegungstechniken nach Klein-Vogelbach, die Muskelaktivierungstechnik PNF und Brunkowsche Stemmübungen angewandt. Je akuter der Zustand ist, desto schonender muss die KG stattfinden.

Bei **akuten Knochen- oder Weichteilschmerzen** (z. Bsp. durch Frakturen oder im Rahmen eines Irritationssyndromes) sind möglich (Lange et al. 2004, Uhlemann 2004):

- entlastende Lagerung
- analgetische Kryotherapie in Form „milder Kälte“ (kalte Wickel 15-20° oder Kaltluft –30° mit einem Fluß von 300ml/min über 10 Minuten)
- transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)
- gegebenenfalls supportives Mieder

Aktive krankengymnastische Übungen sind hier kontraproduktiv.

Bei **chronischen Schmerzzuständen** (z. Bsp. durch Haltunginsuffizienz, dystrophe Strukturen des Bewegungssystems sowie Limitierung der Mobilität) empfehlen sich (Lange et al. 2004, Uhlemann 2004):

- tägliche Wärmetherapie (bis 3x wöchentlich); in Frage kommen dynamische Ultraschallapplikationen, Peloide, Heusacktherapie, Kurzwelle oder ThermoCare Wärmeumschläge (welche auch zu Hause gut angewandt werden können).
- Massage (wobei stärkere Klopfungen vermieden werden sollten); neben einer klassischen Massage können auch Bindegewebsmassagen eingesetzt werden
- Galvanisation in einer Serie von 10-15 Behandlungen
- Bewegungstherapie (formative Druck- und Zugreize, Ausdauerbelastung)
- manuelle Therapie („Weichteiltechniken“)
- Lymphdrainage

Insbesondere die Ultraschalltherapie übt mit ihren thermischen (hochfrequenten) und mechanischen (niederfrequenten) Wirkungen auf den mit piezoelektrischen Eigenschaften ausgestatteten Knochen einen formativen Reiz aus und ist somit bei Osteoporosefrakturen das Physiotherapiemittel der Wahl (Uhlemann 2004).

Bei chronifizierten Schmerzen („Befindlichkeitsstörungen“) können angewandt werden (Uhlemann 2004):

- Bewegungstherapie
- Reflextherapien
- balneologische Thermotheapeutika
- osteopathische Techniken (visceral, kraniosacral, parietal)

Durch sportliche Betätigung werden sowohl sekundär präventative als auch rehabilitative Ziele verfolgt. Auch bei postmenopausalen Frauen bewirkt physische Aktivität eine Schutzwirkung gegenüber einem beschleunigten Knochenabbau. Ein wichtiger therapeutischer Aspekt bei älteren Menschen besteht in der Reduktion des Sturz- und damit auch Frakturrisikos. Als geeignete Sportarten sind Wandern, Radfahren, Tanzen oder Schwimmen anzusehen (Lange 2004).

Für Physiotherapie, Bewegungstraining und Rehabilitation wird in den Therapieleitlinien der DVO bei einer postmenopausalen Osteoporose der Empfehlungsgrad D ausgesprochen, für regelmässige körperliche Aktivität wurde der Empfehlungsgrad B ausgesprochen (Leitlinien DVO 2003).

Bei der senilen Osteoporose zeigt die Mehrzahl der Studien einen signifikanten Anstieg der BMD an verschiedenen Skelettstellen durch verschiedene Formen von Bewegungstherapie (Empfehlungsgrad A). Ob jedoch durch körperliche Bewegung und die damit einhergehende Erhöhung der Knochendichte auch das Risiko von Frakturen vermindert wird, ist derzeit durch Studien noch nicht ausreichend belegt (Empfehlungsgrad C).

2.8.3 medikamentöse Schmerztherapie

Für eine ausreichende Schmerztherapie sollte prinzipiell nach dem WHO-Schema vorgegangen werden (Stufe 1: Nicht-Opioide; Stufe 2: schwache Opioide; Stufe 3: Opiate oral oder transdermal). In den Therapieheft DVO-Leitlinien wird für diese Art der Schmerztherapie der Empfehlungsgrad D festgesetzt (Themenheft Leitlinien DVO 2003).

Bei akuten Schmerzen ist der Einsatz möglich von

- peripher wirksamen Analgetika (wie z. Bsp. Salicylaten oder Antirheumatika)
- Calcitonin
- Lokalinfiltration mit Anästhetika oder Steroiden
- bei starken und therapieresistenten Beschwerden zentral wirksame Analgetika wie Panadol, Tramal oder Fortralgesic

Bei chronischen Schmerzen können eingesetzt werden (Reichelt 1989):

- peripher wirksame Analgetika

- eventuell zusätzlich Anabolika
- Lokalinfiltration mit Anästhetika oder Steroiden
- Antidepressiva oder Neuroleptica
- bei starken und therapieresistenten Beschwerden zentral wirksame Analgetika

2.8.4 Vitamin D + Calcium

Zum Einsatz in der Osteoporoseprimärprophylaxe gelten folgende Empfehlungsgrade (Themenheft Leitlinien DVO 2003):

- A: bei institutionalisierten und/oder in ihrer Mobilität eingeschränkten Frauen über 65 Jahre; Dosis: 1200mg Calcium + 800 IE genuines Vitamin D3 p.o. täglich.
- B: bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine tägliche Calciumaufnahme von 1500mg durch entsprechende Ernährung nicht gewährleistet ist; Dosis: bis zu 1000mg Calcium täglich.
- C: bei Patientinnen mit Nephrolithiasis sollte eine zusätzliche Supplementierung mit Vitamin D und Calcium ohne zusätzliche Kontrollen und Abklärung vermieden werden.
- D: die Supplementierung von Vitamin D + Calcium zur generellen Primärprophylaxe kann derzeit nicht empfohlen werden, da keine Studien vorliegen, die eine Effektivität belegen

Bei der Therapie der postmenopausalen Osteoporose mit gesicherten osteoporotischen Frakturen wird ein Empfehlungsgrad A für eine zusätzliche Therapie mit 500-1000mg Calcium und 400-800 IE genuinem Vitamin D3 p.o. täglich ausgesprochen. Diese ergänzt z. Bsp. eine Grundtherapie mit Bisphosphonaten. Bei Bisphosphonatunverträglichkeit kann Vitamin D und Calcium in derselben Dosis auch zusätzlich zu Calcitonin gegeben werden (Empfehlungsgrad B).

Bei der Behandlung postmenopausaler Frauen mit sehr niedriger Knochendichte (DXA T-Score LWS oder proximaler Femur $<-2,5$ Standardabweichungen) und starken klinischen Frakturrisikofaktoren ohne Nachweis von osteoporotischen Wirbelfrakturen gilt für den zusätzlichen Einsatz von Vitamin D + Calcium in der o.g. Dosis der Empfehlungsgrad A.

Für die senile Osteoporose gilt für eine „Basistherapie“ mit Vitamin D 400-800 IU täglich sowie Calcium 1-1,5 g täglich der Empfehlungsgrad A (dies gilt auch speziell für die Osteoporose des Mannes).

Bei der glukokortikoidinduzierten Osteoporose wird „zeitgleich“ mit der Steroidgabe die Einnahme von Calcium 1000-1500mg sowie Vitamin D 400-800 IU täglich empfohlen (Empfehlungsgrad A hinsichtlich der Wirkung auf die Knochendichte, C in Bezug auf die Frakturreduzierung) (Themenheft Leitlinien DVO 2003).

Neueste in den Zeitschriften Lancet sowie im British Medical Journal veröffentlichte Studien zweifeln analog zu den bereits in den Leitlinien veröffentlichten Empfehlungen den Wert von Vitamin D3 und Calcium zur Frakturprophylaxe an. In der RECORD-Studie wurden 5200 Patienten im Alter von 70 Jahren und älter aus Großbritannien (davon 85% Frauen) untersucht. Man fand dabei heraus, dass Calcium und Vitamin D3 entweder allein oder in Kombination zur Frakturprophylaxe uneffektiv waren (Grant et al. 2005, Porthouse et al. 2005, Sambrook et al. 2005). In einer an 242 Patienten durchgeführten doppelblinden und randomisierten Studie fanden Pfeifer et al. (2005) hingegen, dass eine Supplementation mit Vitamin D3 und Calcium mit einer signifikanten Minderung der Stürze und einer Verbesserung der Muskelfunktion einherging.

2.8.5 Bisphosphonate

Seit circa 30 Jahren werden Bisphosphonate zur Behandlung von Knochenerkrankungen eingesetzt. Diese Substanzen werden auf der Oberfläche des Knochens angereichert, hemmen die Osteoklasten und damit den Knochenabbau (antiresorptive Therapie). Ursprünglich wurden diese Präparate zur Therapie des M. Paget, der Hypercalciämie sowie bei Knochenmetastasen eingesetzt (sie hemmen auch das Tumorwachstum in Knochen und Knochenmark). Bei der Osteoporose hemmen sie den Knochenabbau und sind- zumindest die Aminobisphosphonate - ohne überschießend negativen Einfluss auf den Knochenaufbau. Damit kommt es im Verlauf der Jahre zu einer positiven Knochenbilanz. Spongiöser wie kompakter Knochen nehmen gleichermaßen zu. Der langjährige Einbau dieser Substanzen in den Knochen hat - anders als Fluoriden - keinen negativen Einfluss auf die Knochenqualität.

Bei den Bisphosphonaten handelt es sich um Analoga des Pyrophosphats, bei denen der Sauerstoff der P-O-P-Bindung durch Kohlenstoff ersetzt wird. Dies macht sie resistent gegenüber einer enzymatischen Hydrolyse. Sie besitzen eine große Affinität zu Strukturen der Knochenoberfläche. Die Ablagerung erfolgt innerhalb von Stunden nach der Aufnahme vor allem im Bereich der Resorptionslakunen, also auf der arrodiierten Knochenoberfläche unter den Osteoklasten. Dies führt zu einer wirkungsvollen Hemmung der Osteoklasten mit Verminderung der Knochenresorption, zu einer Reaktivierung der supprimierten Osteoblasten und damit zu einer positiven Knochenmassebilanz. Das abgelagerte Bisphosphonat wird anschließend über Wochen bis Monate im Knochen eingebaut und bleibt dort über Jahrzehnte nachweisbar, jedoch inaktiv, bis es im Rahmen des Remodeling wieder an die Knochenoberfläche kommt. Dann ist jedoch allein aufgrund der geringen Konzentration nicht mehr mit einer erneuten Wirksamkeit zu rechnen. Folgende Wirkungsmechanismen sind experimentell nachgewiesen (Bartl 2004):

- verminderte Auflösbarkeit der Knochensubstanz und Veränderung der Mineralisationsprozesse durch Einbau in die Hydroxylapatit-Kristalle und Knochenmatrix (physikalisch-chemischer Effekt)
- verminderte Rekrutierung und Fusionierung der Osteoklastenvorläufer (Einwirkung auf das Monozyten-Makrophagen-System)
- Hemmung der Osteoklastenaktivität, insbesondere durch Hemmung der Protonen-ATPase (direkter toxischer Effekt)
- Hemmung der Enzyme des Mevalonsäure-Stoffwechsels
- Verkürzung der osteoklastären Lebensdauer durch Induktion der Apoptose (zeitliche Verschiebungen im Ablauf des Knochenumbauzyklus)
- indirekte Wirkung durch Osteoblasten, die über Hemmfaktoren die osteoklastäre Knochenresorption inhibieren (Interaktionen im „coupling“)
- Steigerung der osteoblastären Synthese von Kollagen Typ I
- Hemmung der Produktion von Prostaglandin E₂, proteolytischer Enzyme, IL-1 und -6 sowie weiterer Zytokine
- Hemmung der Adhäsion von Tumorzellen an der Knochenoberfläche
- Beeinflussung afferenter Nervenfasern im Knochen

Bei den Bisphosphonaten der ersten Generation (z. Bsp. Etidronat) wurde bei der Gabe über einen längeren Zeitraum Mineralisationsstörungen beobachtet. Diese konnten bei den neueren Aminobisphosphonaten auch bei Gabe über 8 Jahren nicht mehr nachgewiesen werden. Zusätzlich besteht bei diesen eine bis zu 20000mal höhere Potenz als bei den Bisphosphonaten der ersten Generation.

Die Halbwertszeit im Blut ist mit jeweils 1-15h im Vergleich zur Halbwertszeit im Skelett (Jahre) kurz.

Typische Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden (bei oraler Gabe 2-10% der Patienten, vereinzelt werden Ösophagitiden beschrieben), Hypocalciämie (wobei bisher keine klinisch bedeutsamen Hypocalciämien beobachtet wurden) und Hypomagnesiämie – insgesamt bei etwa 3% der Patienten nach Infusionstherapie.

Die optimale Therapiedauer beträgt mindestens 1 Jahr und sollte individuell fortgesetzt werden. Man unterscheidet drei Therapiephasen:

1. Reparaturphase (im ersten Jahr größter Zuwachs an Knochendichte)
2. Wiederaufbauphase (die ausgedünnten Trabekel werden verstärkt, die Dichte nimmt kontinuierlich zu)
3. Erhaltungsphase (im 3. Jahr überwiegt die Normalisierung der Knochendichte).

Langzeitschäden der Knochen unter Bisphosphonaten konnten auch nach 10 Jahren Beobachtungszeitraum nicht festgestellt werden (Bartl 2004).

Zur Prophylaxe einer Osteoporose werden Bisphosphonate bisher nicht eingesetzt. Die fraktursenkende Wirkung einer kontinuierlichen Einnahme von Alendronat konnte für 4 Jahre, von Risedronat über 7 Jahre nachgewiesen werden (Pfeilschifter 2005).

Für die Behandlung postmenopausaler Osteoporosen mit gesicherten Wirbelfrakturen sind Alendronat (10mg täglich oder 70 mg wöchentlich) oder Risedronat (5mg täglich oder 35 mg wöchentlich) – neben Raloxifen - Therapien der 1. Wahl (Empfehlungsgrad A). Etidronat zyklisch intermittierend (400mg pro Tag p.o. über 14 Tage, anschließend Calcium 500 mg p.o. über 76 Tage) wird als Reservetherapie bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen der Therapien 1. Wahl empfohlen (Empfehlungsgrad B). Parenteral können Bisphosphonate bei oraler Unverträglichkeit gegeben werden - dies ist zur Zeit zur Osteoporosetherapie nur im Off-Label-Use möglich (Substanzen: Ibandronat, Pamidronat, Zoledronat; Empfehlungsgrad B).

Auch bei Frauen mit sehr niedriger Knochendichte (DXA T-Score LWS oder proximalem Femur < -2,5 Standardabweichungen) und starken klinischen Risikofaktoren ohne Nachweis osteoporotischer Sinterungsfrakturen gelten Alendronat (Empfehlungsgrad A) und Risedronat (Empfehlungsgrad B!) neben Raloxifen als Mittel der ersten Wahl. Etidronat wird bei dieser Patientengruppe nicht befürwortet. Für Alendronat in den genannten Dosierungen konnte ein Rückgang des Risikos hüftgelenksnaher Frakturen um 50% beobachtet werden (Empfehlungsgrad A). Ähnlich effizient erweist sich die Substanz bei Wirbelkörperfrakturen (Empfehlungsgrad A) sowie beim Anstieg der Knochendichte an Wirbelsäule und Schenkelhals (A). Für Risedronat konnte bei Frauen mit Risikofaktoren und einem T-Score <-3 Standardabweichungen (Schenkelhals) oder ohne Risikofaktoren und einem T-Score <-4 Standardabweichungen (Schenkelhals) eine signifikante Senkung der Rate von Schenkelhalsfrakturen beobachtet werden (A).

Bezüglich der senilen Osteoporose gelten folgende Empfehlungen:

- bei älteren Frauen mit vorhandenen Wirbelkörperfrakturen (und einer Knochendichte <-2 (T-Score) sollte primär mit Alendronat oder Risedronat (beide A) über mindestens 3 Jahre behandelt werden.
- für ältere Frauen mit starken Risikofaktoren und einer Knochendichte < -2,5 (T-Score) gelten bezüglich der Bisphosphonate prinzipiell dieselben Empfehlungen (Alendronat A, Risedronat A für Schenkelhalsfrakturen, B für Wirbelkörperfrakturen).
- Eine Sonderstellung nimmt die Osteoporose des Mannes ein. Hier ist die Datenlage noch lückenhaft. Hinsichtlich der Therapie liegt Evidenz nur für Alendronat (A) für Männer mit niedriger Knochendichte und Frakturanamnese vor - unabhängig der Genese der Erkrankung. Weitere Bisphosphonate sind bei Männern zur Therapie der Osteoporose bisher nicht zugelassen.

Für die glukokortikoidinduzierte Osteoporose (der postmenopausalen Frau) zugelassen sind in Deutschland Risedronat (5mg täglich) sowie Etidronat (in der bereits erwähnten Dosierung). Zu beachten ist, dass keine offizielle Zulassung zur Behandlung prämenopausaler Frauen mit glukokortikoidbedingter Osteoporose besteht! Der Verordnungszeitraum sollte zwei bis drei Jahre betragen. Für die Wirksamkeit von Alendronat bei diesem Krankheitsbild liegen zwar Studien vor, jedoch besteht hier in Deutschland noch keine Zulassung.

2.8.6 Raloxifen

In den letzten Jahren werden zunehmend östrogenartige Substanzen eingesetzt. Es handelt sich hier um Substanzen, die zwar keine Hormone sind, jedoch einige östrogenähnliche Wirkungen haben (ohne deren Nebenwirkungen). Die genaue Bezeichnung lautet „Östrogen-Rezeptor-Agonisten/Antagonisten“, im englischen Sprachraum werden sie „Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)“ genannt. Neben Raloxifen gehört das Tamoxifen zu dieser Gruppe.

Raloxifen hat keine Wirkung auf das Brustgewebe und die Gebärmutter, jedoch positive Wirkungen auf Knochen und Fettstoffwechsel. Da alle Östrogenrezeptoren durch Raloxifen blockiert werden und somit auch die Wirksamkeit geringer Östrogenkonzentrationen aufgehoben wird, kann es als Nebenwirkung zu Hitzewallungen kommen. Die MORE-Studie zeigte, dass unter Raloxifen das Risiko einer Wirbelkörperfraktur nahezu halbiert wird, extravertebrale Frakturen werden jedoch nicht signifikant beeinflusst. Als positiver Nebeneffekt zeigte sich, dass das Risiko, an einem Mammacarcinom zu erkranken unter Raloxifen deutlich abnimmt (54-74%). Damit erscheint die Gabe von Raloxifen vor allem nach Mammacarcinom oder bei erhöhtem Risiko für eine solche Erkrankung indiziert (Bartl 2004).

Bei der Behandlung einer postmenopausalen Osteoporose mit gesicherten osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen gehört Raloxifen mit einer Dosis von 60 mg täglich p.o. zu den Medikamenten der ersten Wahl (A).

Dasselbe gilt auch für die Therapie von Patientinnen mit sehr niedriger Knochendichte (DXA T-Score LWS oder proximalem Femur < -2,5 Standardabweichungen) und starken klinischen Risikofaktoren ohne Nachweis osteoporotischer Sinterungsfrakturen (Empfehlungsgrad A).

Bei der senilen Osteoporose der Frau kann es bei Patientinnen gegeben werden, wenn vorrangig die Verminderung von Wirbelkörperfrakturen das Therapieziel darstellt (A). Eine Evidenz für eine Verhinderung weiterer Frakturen liegt nicht vor (A).

Für glukokortikoidinduzierte Osteoporosen besteht keine Zulassung. Die fraktursenkende Wirkung konnte für Raloxifen bisher über 4 Jahre nachgewiesen werden (Pfeilschifter 2005).

2.8.7 weitere Medikamente

Durch die effektiven Behandlungsmethoden mit Bisphosphonaten und Raloxifen wurden die früher eingesetzten Osteoporosemedikamente auf den Status von Reservetherapeutika, die bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikation von Mitteln der 1. Wahl eingesetzt werden, reduziert. Dazu gehören Calcitonin-Spray, Östrogentherapie (bei Frauen mit intaktem Uterus immer als Östrogen-Gestagen-Kombination), Natrium-Monofluorophosphat, Natriumfluorid sowie Alfacalcidol. Für alle diese Medikamente gilt der Empfehlungsgrad B bei postmenopausaler Osteoporose. Sowohl für die reine senile als auch für die glukokortikoidinduzierte Osteoporose liegen für die genannten Substanzen keine Therapieempfehlungen vor.

Für die postmenopausale Osteoporose ist seit Sommer 2003 in Europa auch Teriparatid, ein Parathormonfragment, welches über 18 Monate Therapiedauer limitiert sein sollte, zugelassen. Durch die Bindung an membranständige G-Protein-gekoppelte Rezeptoren setzt Teriparatid innerzelluläre Signalkaskaden in Gang, die letztendlich die Apoptose der Osteoblasten verhindern. Es verlängert nicht nur die Lebensdauer der knochenbildenden Zellen sondern stimuliert gleichzeitig auch die Differenzierung der auf der Knochenoberfläche ruhenden präosteoblastären Endothelzellen zu Osteoblasten (Satzger-Harsch 2004). In einer randomisierten doppelblinden Studie zeigte sich bei 1637 postmenopausalen Patientinnen, dass Teriparatid das Risiko vertebraler Frakturen signifikant vermindert (Neer et al. 2001). Es darf nicht gleichzeitig mit Bisphosphonaten kombiniert werden, eine anschließende Bisphosphonatgabe ist jedoch möglich (Bartl 2004). In einer von Black et al. (2003) veröffentlichten Studie wurden Parathormon und Bisphosphonate (in diesem Falle Alendronat) kombiniert- die Kombination erwies sich im Vergleich zu den Einzeltherapien nicht als effektiver. Einsatzmöglichkeiten für Teriparatid bestehen bei neuen Frakturen unter bereits bestehender Therapie, Unverträglichkeiten anderer Therapien oder multiplen Frakturen ohne Vortherapie (Satzger-Harsch 2004). In den USA ist Teriparatid bereits zur Behandlung der Osteoporose des Mannes zugelassen. Ausreichende Phase-III-Studien für die Behandlung bei der glucocorticoidinduzierten Osteoporose stehen noch aus (Ringe 2004).

Eine weitere neue Therapieoption ist die Gabe von Strontiumranelat. Dadurch wird die Knochenneubildung stimuliert und andererseits die Knocheresorption gebremst – die Knochenmineralisation bleibt im physiologischen Bereich (dualer Wirkungsmechanismus) (Bartl 2004, Ringe 2005). Die klinische Wirkung und die Verträglichkeit wurden über die SOTI (Spinal osteoporosis therapeutic intervention)-Studie mit n = 1649 Patienten sowie die TROPOS (Treatment of peripheral osteoporosis)-Studie mit n = 5091 Patienten nachgewiesen. Durch Strontium kommt es zu

einer signifikanten dosisabhängigen Reduktion der wichtigsten Marker der Osteoklastenaktivität (Carboanhydrase II sowie Vitronectin Rezeptor) als Hinweis auf eine verminderte Aktivität der Osteoklasten. Gleichzeitig findet man eine vermehrte Knochenneubildung mit Verbesserung der biomechanischen Knocheneigenschaften. Standarddosis sind jeweils 2g Strontium täglich. Das Präparat ist seit Oktober 2004 in Deutschland zugelassen (Ringe 2005). Eine fraktursenkende Wirkung konnte bisher über 3 Jahre nachgewiesen werden (Pfeilschifter 2005).

Tabelle 10: Medikamente der ersten Wahl bei Osteoporose (Themenheft DVO Leitlinien 2003)

| Präparat | Dosierung | Zulassung | keine Zulassung für |
|-------------------|-----------------------------------|--|---|
| Etidronat | 400mg/zykl. + mind. 500mg Calcium | <ul style="list-style-type: none"> postmenopausale Osteoporose | <ul style="list-style-type: none"> Männer prämenopausale Frauen |
| Risedronat | 5mg tgl. | <ul style="list-style-type: none"> postmenopausale Osteoporose glukokortikoid-induzierte Osteoporose bei postmenopausalen Frauen | <ul style="list-style-type: none"> Männer prämenopausale Frauen |
| Risedronat | 35 mg wöchentlich | <ul style="list-style-type: none"> postmenopausale Osteoporose | <ul style="list-style-type: none"> glukokortikoidinduzierte Osteoporose |
| Alendronat | 10 mg täglich | <ul style="list-style-type: none"> postmenopausale Osteoporose Osteoporose des Mannes | <ul style="list-style-type: none"> glukokortikoidinduzierte Osteoporose prämenopausale Frauen |
| Alendronat | 70 mg wöchentlich | <ul style="list-style-type: none"> postmenopausale Osteoporose Osteoporose des Mannes | <ul style="list-style-type: none"> glukokortikoidinduzierte Osteoporose |
| Raloxifen | 60 mg tgl. | <ul style="list-style-type: none"> postmenopausale Osteoporose | <ul style="list-style-type: none"> Männer glukokortikoidinduzierte Osteoporose |

Tabelle 11: Fraktursenkende Wirkung durch medikamentöse Osteoporosetherapie der postmenopausalen Osteoporose (n. Pfeilschifter 2005)

| | Wirbelkörperfrakturen | periphere Frakturen | Schenkelhalsfrakturen | Primärprophylaxe von Frakturen |
|-------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Alendronat | + | + | + | + |
| Risedronat | + | + | + | + |
| Raloxifen | + | (+) | ? | + |
| Teriparatid* | + | + | ? | ? |
| Strontiumranelat* | + | (+) | + | ? |

* = (noch) kein Bestandteil der DVO-Leitlinien 2003

3 Methoden der Osteodensitometrie

Jedes der unterschiedlichen Knochendichtemessverfahren hat eigene Vor- und Nachteile, keines kann derzeit alle klinischen Anforderungen optimal befriedigen. Ein direkter Vergleich der Messmethoden untereinander ist nicht möglich, da sie zum einen nicht gegeneinander geeicht sind und andererseits unterschiedliche Sachverhalte messen. Alle gängigen Methoden zur Bestimmung des Knochenmineralgehaltes sind quantitative Methoden – Aussagen über die Knochenstruktur können darüber nicht gemacht werden. Die Messwerte, gewonnen mit Geräten unterschiedlicher Hersteller, können bei demselben Messobjekt signifikant differieren (Fischer et al. 1990). Dies ist zurückzuführen auf eine noch nicht erfolgte Standardisierung der Kalibrierungs- und Auswertungsmethoden. Kernpunkt der Osteodensitometrie ist die Aufgabe, Knochenmineralien zu quantifizieren, mit dem Ziel, daraus auf die Knochenstabilität zu folgern. Während die eigentliche Messtechnik im Rahmen der Messgenauigkeit zu zuverlässigen Daten führen kann, ergeben sich hinsichtlich der Interpretation zusätzliche Probleme, da auf die Eigenschaft der Knochenstabilität gefolgert wird, die aber primär gar nicht gemessen wird. Bezüglich der Relevanz wird gefordert, dass die Resultate der Osteodensitometrieverfahren tatsächlich einen prädiktiven Wert für das Frakturrisiko ergeben.

Derzeit zur Verfügung stehende bzw. im klinischen Alltag verwendete Knochendichtemessmethoden (Kruse und Ringe 1989, Hans et al. 1997, Lange 2001, Link 2002, REKO 1/2003):

- konventionelle Röntgenaufnahmen
- Röntgenabsorptiometrie (RA) an der Hand
- integrale Messmethoden (SPA/DPA/SXA/DXA)
- quantitative Computertomographie (QCT)
- quantitative Ultraschallmessung (QUS)
- magnetresonanztomographische Verfahren

Aktuell zeigen sich folgende Probleme der Knochendichtemessung (Lange 2001):

- Vielzahl unterschiedlicher Messmethoden (s.o.)
- unterschiedliche Messorte (z. Bsp. LWS, Radius, Femur, Patella, Calcaneus)
- unterschiedliche Normbereiche (gelten für verschiedene Personengruppen, unterschiedliche Definitionen einer Osteoporose bei verschiedenen Messarten)
- falsche Ergebnisinterpretation möglich (erniedrigter Messwert wird mit einer Osteoporose gleichgesetzt)

3.1 konventionelle Röntgendiagnostik des Skelettes

Kein Knochendichtemessverfahren kann eine Röntgendiagnostik des Skelettes ersetzen! Eine native Röntgenaufnahme stellt das wohl einfachste densitometrische Verfahren dar – allerdings kann mit dieser Methode erst ein Knochenmineralverlust von $> 30\%$ (20-40%) diagnostiziert werden (Babaianz 1947, Jergas et al. 1994). Wenn man bedenkt, dass bereits eine jährliche Verlustrate von 1% als pathologisch eingestuft wird, wird deutlich, dass diese Art der Diagnostik zu spät greift – eine präklinische Osteoporose (Osteopenie) oder eine Osteoporose im Stadium 1 ohne Wirbelkörperfrakturen wird nicht erkannt (Ringe 2003). Die rein visuelle Einschätzung von Knochenkompetenz und Skelettstatus ist zudem in erheblichem Maße von der Erfahrung des beurteilenden Radiologen abhängig (Grampp 1998).

Zum Erkennen struktureller Veränderungen der Wirbelsäule (z. Bsp. von Wirbelkörperfrakturen) oder möglicher Frakturursachen (z. Bsp. Malignom) sind konventionelle Röntgenaufnahmen in der Osteoporosediagnostik jedoch weiterhin erforderlich.

Bei einer im nativen Röntgen festgestellten manifesten Osteoporose mit Wirbelkörperfrakturen wäre theoretisch eine Osteodensitometrie verzichtbar, da ja bereits das Auftreten einer Fraktur ohne adäquates Trauma eine erhöhte Fragilität dokumentiert. Hier hilft der durch die Osteodensitometrie gewonnene Zahlenwert, um das weitere Frakturrisiko einzuschätzen. Eine normale Knochendichte bei Frakturen im LWS- und BWS-Bereich kann auf eine andere Grundkrankheit (z. Bsp. osteolytische Metastase) als Ursache hinweisen.

Beim Singh-Index werden konventionelle Röntgenaufnahmen eines nicht-frakturierten proximalen Femurs mit schematisierten Vorlagen (Trabekelstruktur, Trajektorien) verglichen. Die Genauigkeit dieses Verfahrens hängt entscheidend von der Qualität des Röntgenbildes und der Erfahrung des Untersuchers ab. Diese Methode erlaubt eine grobe Abschätzung des Frakturrisikos bei nicht verfügbarer Osteodensitometrie und kann diese in der Regel nicht ersetzen (Ringe 2003).

3.2 Röntgenabsorptiometrie (RA) an der Hand

Eine wenig verbreitete Messmethode ist die Röntgenabsorptiometrie (RA) an der Hand. Sie besitzt eine gute Präzision und Richtigkeit und zeichnet sich durch eine niedrige Strahlenbelastung aus (REKO 2003).

3.3 integrale Messmethoden (SPA/DPA/SXA/DXA)

Abbildung 13: DXA-Messung der LWS (eigene Abbildung)



Das Grundprinzip aller radiologischer absorptiometrischer Verfahren beruht auf einer Photonenstrahlabschwächung - unabhängig von der Strahlenquelle - beim Durchgang durch ein Objekt (Keck und Kruse 1994, Felsenberg 1995, Lettgen 1996, Truscott et al. 1996, Guglielmi et al. 1997, Hans et al. 1997). Die Ein- oder Zwei-Energie-Photonenabsorptiometrie (Single photon absorptiometry = SPA, Dual photon absorptiometry = DPA) gehören zu den integralen Verfahren, die ein Projektionsbild ähnlich einer nativen Röntgenaufnahme ergeben. In weiter entwickelten Geräten wird statt eines Radioisotops eine Röntgenröhre als Photonenquelle genutzt (Single X-ray absorptiometry = SXA, Dual X-ray-absorptiometry = DXA) (Lange 2001). Integrale Messung bedeutet, dass Spongiosa und Kortikalis zusammen (=integral) erfasst werden (Ringe 2003). Mit diesen planaren Messverfahren kann die Flächenbelegung eines Knochens mit Hydroxylapatit bestimmt werden.

Eine SXA wird in der Regel im Bereich der Ferse mit geringem Anteil an Weichteilen angewandt. Bei der DXA-Methode werden zwei Energiestrahlen unterschiedlicher Intensität (unterschiedliche Voltzahlen) durch das Skelett hindurchgeschickt. Aus der Masse an Strahlung, die durch den Knochen gelangt, kann die Masse des Mineralgehaltes des Knochens mittels spezieller mathematischer Verfahren errechnet werden. Anhand beider Messungen kann der weichteilbedingte Absorptionsanteil (unterschiedliche Mengen an Fett- und Muskelgewebe) ermittelt und eliminiert werden (Bartl 2004).

Das Ergebnis der Niedervoltmessung entspricht in etwa der Schwächung durch das Weichteilgewebe und wird von dem Ergebnis der Messung mit höherer Voltzahl abgezogen, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Weichteilgewebe zu minimieren (Keck et al. 1994).

Diese Messmethode bietet eine gute Präzision sowie eine geringe Strahlenbelastung ($< 10 \mu\text{Sv}$). Am verbreitetsten ist die DXA für folgende Messorte: Lendenwirbelsäule (posterior-anteriorer Strahlengang und von lateral), am proximalen Femur sowie am distalen Unterarm (REKO 2003). Grundsätzlich sind auch Ganzkörpermessungen des Knochenmineralgehaltes möglich. Der erhaltene „Flächenwert“ in g/cm^2 zeigt eine sehr gute Korrelation zum zukünftigen Frakturrisiko. Am proximalen Femur wird die DXA ausschließlich in der pa-Projektion angewandt. Als Messregionen stehen hier zur Verfügung: Schenkelhals, Schenkelhals gesamt, intertrochanterische Region, Trochanterregion und Ward'sches Dreieck (ca 1 cm^2 messende Region im kaudalen Bereich des lateralen Schenkelhalses). Vor allem für die Bestimmungen des Frakturrisikos an der Hüfte eignet sich die DXA des proximalen Femurs besser als die Messungen an der Wirbelsäule. Die beste Sensitivität zur Unterscheidung zwischen gesunden Freiwilligen und osteoporotischen Patienten wurde für die Trochanterregion gefunden (Greenspan et al. 1996, Grampp 1998).

DXA-Messungen gelten als „Goldstandard“ der Osteodensitometrie (Ringe 2003). Die WHO-Definition der Osteoporose bezieht sich primär auf DXA-Messbefunde. Begründet wird dies durch den Umstand, dass sehr viele epidemiologischen Untersuchungen sowie die meisten Therapiestudien vom Einsatz der DXA-Geräte begleitet waren (Minne et al. 2002). Die Knochenmineraldichte (KMD) wird in der Regel angegeben

- als Absolutparameter in g/cm^2
- sowie relativ in Standardabweichungen zur mittleren Norm junger Erwachsener (T-Score) und zur mittleren Norm derselben Altersgruppe (Z-Score).

Die früher gebräuchliche „Frakturschwelle“, unterhalb welcher sich 95% der Brüche ereigneten, entspricht in der Regel einem T-Score von $< -2,5$ Standardabweichungen. Eine Verminderung der Knochendichte um eine Standardabweichung führt zu einer Verdoppelung des Frakturrisikos (Genant et al. 1999).

Vorteile der DXA-Messung (Bartl 2004):

- nicht invasiv, keine Belastung der Patienten
- schnell durchführbar (Zeitaufwand wenige Minuten)
- preiswert (Kosten LWS und Hüfte ca. 30 Euro)
- geringe Strahlenbelastung ($10 \mu\text{S}$, $\sim 1/10$ einer Thoraxröntgenaufnahme)
- sie misst die für eine Osteoporose relevanten frakturgefährdeten Skelettareale (LWS und Hüfte)

- sie ist die von der **WHO und DVO anerkannte Standardmethode** zur Definition der Osteoporose.

Probleme der integralen Messtechniken (nach Lange 2001, Ringe 2003):

- falsch hohe Messwerte bei degenerativen Wirbelsäulenveränderungen (z. Bsp. Osteochondrose mit Spondylosis deformans), Skoliosen, extraossären Verkalkungen (z. Bsp. ausgeprägte Aortensklerose mit Kalzifikationen), Jod- oder Bariumkontrastmittel im Messfeld, Strontiumablagerung bei therapeutischer Anwendung, Metall-Kleiderverschlüssen, emittierter Strahlung nach kurz zuvor durchgeführter Skelettszintigraphie. Auch innerhalb des proximalen Femurs kann es große Dichteunterschiede geben (so dass in Kontrollmessungen stets nur dieselben Areale gemessen und verglichen werden dürfen)
- zur sicheren Interpretation ist ein Röntgenbild der LWS erforderlich
- starke Lordose reduziert die Abgrenzbarkeit der Wirbelkörper und verschlechtert die Reproduzierbarkeit
- keine Aussage zur Morphologie möglich
- keine getrennte Messung von Spongiosa und Kortikalis möglich

Durch selektive p.a.-Messung nicht degenerativ veränderter Wirbel (wie man sie vorwiegend in der oberen LWS findet) können Störeffekte durch degenerative Veränderungen vermieden werden. Ab dem 60.- 65. Lebensjahr sollte wegen der häufig zu findenden degenerativen Wirbelveränderungen vorrangig am proximalen Femur gemessen werden (Minne et al. 2002, REKO 2003). Das Problem der Verkalkungen führte unter anderem zur Einführung der seitlichen DXA-Technik an der Wirbelsäule. Allerdings werden hier bei bis zu 60% der Patienten LWK 1-2 durch den Rippenbogen und LWK 4-5 durch den Beckenkamm überlagert. Zusätzlich besteht eine geringere Messpräzision im Vergleich zur pa-Messung (laterale DXA Messdifferenzen ca. 2-3%, zum Teil bis zu 7,1 – 15,7%, im pa-Strahlengang durchschnittlich bis zu 1-1,5%) (Grampp 1998, Martini et al. 1999). Ein Vorteil der lateralen Messung ist die Erfassung von nahezu reinem (>95%) trabekulärem Knochen in den seitlichen dargestellten Wirbelkörpern, da die hier erfasste Kortikalis sehr dünn ist (Grampp 1998). Bei der Beurteilung von Einzelregionen am Femur (z. Bsp. Ward'sches – Dreieck) ist die Messpräzision beeinträchtigt (Differenzen liegen hier zwischen 4,1 – 9,9%) und es steigt somit das Risiko falsch positiver Befunde. Damit ist das „Ward'sche-Dreieck“ zur Messwertinterpretation nur eingeschränkt geeignet (Martini et al. 1999, Minne et al. 2002).

Abbildung 14: DXA-Befund der LWS bei einer Patientin mit einer sekundären Osteoporose im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis (eigene Messung)

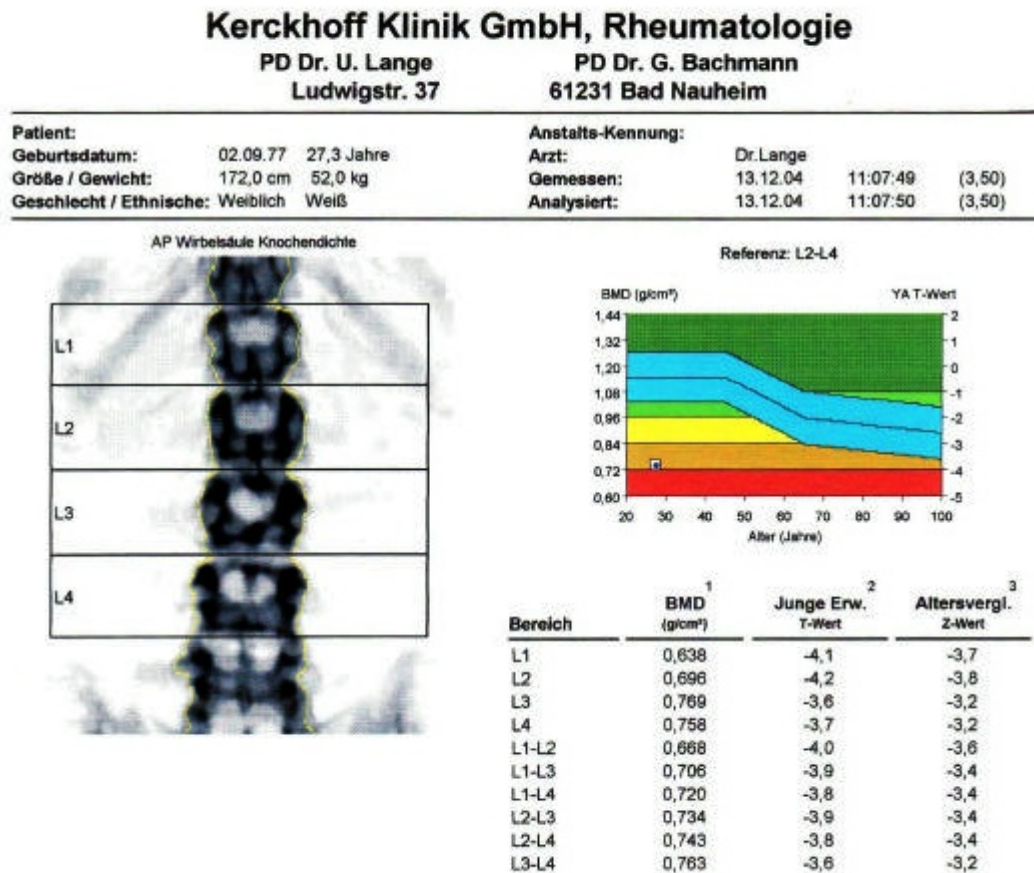
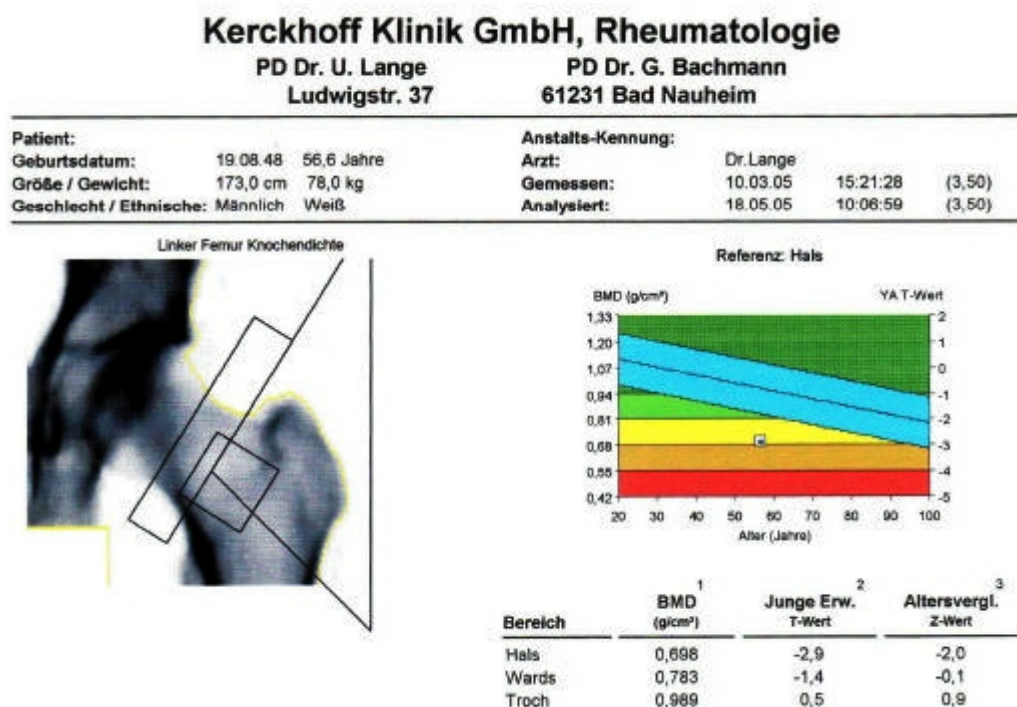


Abbildung 15: DXA-Befund linker Oberschenkel bei einem Patient mit sekundärer Osteoporose im Rahmen einer ankylosierenden Spondylitis (eigene Messung)



Die Genauigkeit der DXA-Messung ist abhängig von:

- dem Gerätetyp (Pencil- oder Fan-Beam-Technik)
- der täglichen Eichung am Phantom
- dem ruhigen Liegen des Patienten
- dem Bediener
- dem Schweregrad der Osteoporose (je geringer die Knochendichte, desto ungenauer ist die Messung)

Ein Vorteil ist die Messung „am Ort des Geschehens“, weitere Vorteile sind die hohe Reproduzierbarkeit, die gute Standardisierung (gute Phantome vorhanden) und die Tatsache, dass sich die WHO-Definition auf die DXA-Messung stützt (Wüster et al. 1998, Bartl 2001). Im Gegensatz zur QUS-Messung ist keine Aussage über die Struktur des Knochens möglich, perforierte Trabekel ohne Stützfunktionen werden mitgemessen. Bei DXA-Geräten unterschiedlicher Hersteller mit physikalisch-technischen Unterschieden steigt die Irrtumswahrscheinlichkeit erheblich an und wird auch durch eine Kreuzkalibrierung nur unzureichend kompensiert (Ringe 2003).

3.4 quantitative Computertomographie (QCT)

Das QCT gilt als die beste Methode, um einen frühen Verlust an trabekulären Knochen der Wirbelsäule zu entdecken. Sie erlaubt als eine echte Knochendichtemessung ohne Beeinflussung durch überlagerndes Gewebe die Unterscheidung zwischen spongiösem und kompakten Knochen. Es lassen sich überlagerungsfreie Schichtbilder darstellen, strukturelle Knochenparameter wie z.Bsp. die Geometrie des Knochens mit Umfang, Querschnittsfläche oder Kortikalisdurchmesser lassen sich erfassen (Lange 2001). Extraossäre Ossifikationen oder überlagernde Gewebe haben keinen Einfluss auf die Messwerte. Die Strahlenbelastung ist mit ca. 100 μ S deutlich höher als bei der DXA-Messung – damit ist diese Untersuchung für häufige Nachkontrollen nicht gut geeignet. Mit den üblichen Geräten sind Messungen im Hüftbereich nicht möglich. Zu Beginn der Untersuchung wird zur Festlegung der Schichtebenen ein seitliches digitales Radiogramm der LWS angefertigt. Daraus werden dann die Schichtebenen im 1. – 3. Lendenwirbel festgelegt. Die Schichtdicke beträgt jeweils 8-10 mm. 2-Spektren-Untersuchungen mindern den Fettfehler um den Faktor 4. Die gemessenen Werte werden als Masse an Hydroxylapatit (HA) pro Volumeneinheit berechnet, neuere Geräte geben auch einen T-Score an, der jedoch nicht mit dem T-Score der DXA-Messung vergleichbar ist.

Die Ergebnisse der QCT- Messung können folgendermaßen interpretiert werden:

- normal $>120 \text{ HA/cm}^2$
- Osteopenie $80 - 120 \text{ HA/cm}^2$
- Osteoporose $< 80 \text{ HA/cm}^2$

In der Praxis stellt die separate Auswertung von Spongiosa und Kompakta keinen Vorteil dar, da das Frakturrisiko besser mit dem integralen Flächenwert korreliert. Oft wird der Grad einer Osteoporose auf der Basis einer QCT-Messung überschätzt. Bei Wiederholungsmessungen muss exakt die gleiche Schnittebene gefunden werden- darum ist die Reproduzierbarkeit des QCTs oft schlechter als bei der DXA-Messung (Bartl 2004).

Probleme der CT-Technik (nach Lange 2001 und 2005):

- nur mitvertebrale Schicht (8-10 mm) wird gemessen (d.h. eingeschränkte Aussagekraft für den gesamten Wirbelkörper)
- grosse Fettfehler (SE-Technik etwa 10-30%, DE-Technik etwa 5%)
- unterschiedliche Auswahl der „region of interest“ (ROI), dadurch Uneinheitlichkeit der Messfelddefinition
- oft falscher Normbereich in den Geräten (mean $\pm 1 \text{ SD}$ statt mean $\pm 2 \text{ SD}$)
- Wirbelkörper mit Kompressionsfraktur müssen ausgeschlossen werden
- deutlich höhere Strahlenbelastung (s.o.)

Spezielle Geräte, wie z. Bsp. das pQCT messen die Knochendichte in der Peripherie (Radius, Ulna, Tibia). Diese Messergebnisse dürfen jedoch nicht unkritisch auf das Gesamtskelett übertragen werden (bei vielen achsenskelettbetonten Osteoporosen korrelieren diese peripheren Werte nicht mit den Messungen am Stamm oder am Hüftkopf) (Bartl 2004).

Mittels dreidimensionaler Darstellung kann die Architektur der Knochenbälkchen direkt dargestellt werden. Diese Entwicklung geht jedoch mit einer höheren Strahlenbelastung einher und muss noch weiter ausgebaut werden.

3.5 quantitative Ultraschallmessung (QUS)

Gemessen werden die Absorption, die Geschwindigkeit und die Reflexion der Schallwellen im Knochen und auf der Knochenoberfläche. Es werden grundsätzlich zwei Parameter zur Beurteilung des Knochens herangezogen:

- Schallgeschwindigkeit (Speed of sound = SOS, m/s)
- Schallschwächung (Broadband ultrasound and attenuation = BUA, dB/MHz)

Beide Parameter zeigen eine Abhängigkeit von Knochendichte, -struktur und -art (Mohr et al. 2002). Sowohl SOS als auch BUA eines Ultraschallsignals werden im Knochen verändert. Dies erlaubt die Charakterisierung eines Knochengewebes mittels dieser beiden Parameter (Njeh et al. 1997).

Bei Ultraschallwellen handelt es sich um mechanische Wellen, die im Gegensatz zur Röntgenstrahlung ein Medium zur Ausbreitung benötigen. Bedingt durch die starke Dämpfung hoher Frequenzen im Knochen lässt sich der üblicherweise in der Sonographie benutzte Frequenzbereich über 2 MHz nicht anwenden - die verwendete Frequenz beträgt daher in der Regel 0,2 – 0,6 MHz (meist Breitbandimpulse von 0,5 MHz - am kortikalen Röhrenknochen werden in Quer- und Längstransmission auch Frequenzen um 1 MHz eingesetzt). Bei der Quertransmission am Calcaneus, welche Spongiosa und Corticalis erfasst sowie an den Fingerphalangen (Corticalis) liegen Sender und Empfänger voneinander isoliert auf den gegenüberliegenden Seiten des Mediums. Bei der Längstransmission liegen Sender und Empfänger in einem Schallkopf. Die SOS (m/s) wird aus der Verzögerung des Ultraschallsignals zwischen Sende- und Empfangszeitpunkt berechnet (Division der Länge des Transitweges durch die Transitzeit). Die Schallgeschwindigkeit in einem Festkörper hängt primär von Dichte und Elastizität des Stoffes ab. Eine größere Knochenmasse im Calcaneus ist mit einem Ansteigen des SOS assoziiert. Die SOS nimmt ca. 0,14-0,4% pro Jahr ab (Damilakis 1992, Herd 1993).

Die BUA (dB/MHz) ist ein Maß für die Abschwächung des Ultraschalls. Sie ist definiert als die Steigung der Regressionslinie zwischen Amplitudenabschwächung und Frequenz (Mohr et al. 2002). Die Schwächung des Schallstrahls hängt in starkem Maße von der Frequenz ab. Zwischen 0,2 – 0,8 MHz steigt die Schallschwächung am Calcaneus in erster Näherung linear mit der Frequenz an. Ab dem 40. Lebensjahr nimmt die BUA analog zu der Knochendichte am Schenkelhals oder an der LWS um 1% pro Jahr ab (Damilakis 1992, Herd 1993). Die BUA wird überwiegend bestimmt durch Absorption am Medium und Streuung an Inhomogenitäten (Njeh 1999).

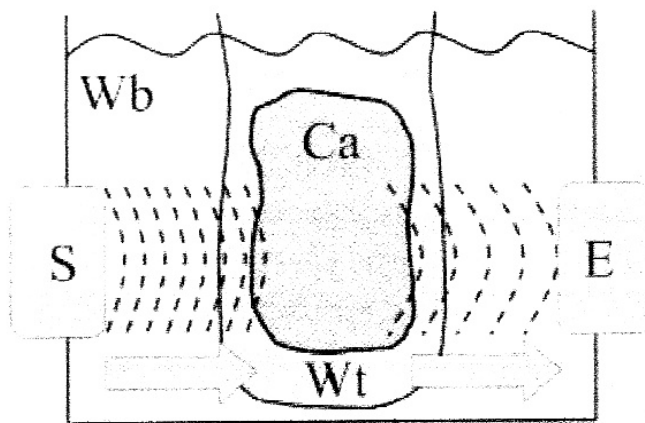
Sowohl für die Spongiosa als auch für die mechanisch und akustisch anisotrope Kompakta lassen sich die Zusammenhänge zwischen Ultraschallparametern und Stoffparametern nur annäherungsweise berechnen (Barkmann 1999).

Auch wenn alle Hersteller entweder BUA und/oder SOS messen, bestehen doch zum Teil erhebliche Unterschiede in den verwendeten Fachtermini, der beurteilten anatomischen Region, dem technischen Aufbau, dem Koppelmedium, der Kalibrierungsmethode, den genauen Berechnungsformeln und angewandten Algorithmen sowie den ggf. zu verwendenden Korrekturfaktoren (Njeh et al. 1997, Glüer et al. 1997, Glüer et al. 2000, Mohr et al. 2002). Daher ergeben Messungen bei identischen Patienten mit verschiedenen Geräten unterschiedliche Ergebnisse, was den Vergleich der Geräte und Messergebnisse sowie die Interpretation von Studiendaten wesentlich erschwert (Njeh et al. 1997,

Glüer et al. 1997). Diese Aspekte sind zum Teil für die relativ geringe Reproduzierbarkeit verantwortlich (Njeh et al. 1997, Prins et al. 1998, Glüer et al. 1999).

Abbildung 16: Schematische Darstellung der Ultraschallmessung am Calcaneus im Wasserbad mittels Quertransmission (Mohr et al. 2002)

S: Sender, E: Empfänger, Ca: Calcaneus,
Wb: Wasserbad, Wt: Weichteil.



Gute Exposition, annähernd parallele Seiten, eine dünne Weichteilschicht, der hohe Gehalt an trabekulärem Knochen sowie die gewichttragende Funktion machen den Calcaneus zum bevorzugten Messort (Mohr et al. 2002). Die wesentlichste Fehlerquelle stellt der untersucherabhängige Positions- und Repositionsfehler dar. Aufgrund der hohen Heterogenität des Calcaneus ist daher eine akkurate Positionierung des Patienten und ggf. der Ultraschallsonden essentiell. Weitere Fehlerquellen sind Variabilität von Weichteilgewebe, Fersendicke, Koppelmedium und Temperatur (Chappard et al. 2000). Ein umfassendes (und noch zu verwirklichendes) Qualitätskonzept sollte daher beinhalten: QUS-Referenzphantome für Konstanz- und Genauigkeitsmessung, Zertifizierung von Geräten und Personal sowie die Standardisierung von Scan- und Analyseprodukten (Mohr et al. 2002).

Welche physikalischen Eigenschaften des durchdrungenen Knochens und der Weichteile diese Messparameter beeinflussen, ist unklar. Im Knochen wird ein Teil des Signals reflektiert, ein weiterer Anteil gestreut, ein dritter Teil absorbiert und der Rest der Schallwellen mit einer charakteristischen Geschwindigkeit durch den Knochen geleitet. Alle Messgrößen korrelieren in unterschiedlicher Weise mit der Festigkeit von Knochenstrukturen. Meist wird eine aus den Parametern BUA und SOS abgeleitete Größe, die sogenannte „bone stiffness“, für die Auswertung benutzt. Dieser Parameter entspricht nicht der biomechanischen Definition von „stiffness“ (Steifigkeit). Errechnet wird die „bone stiffness“ über die Formel: „stiffness“ = $\frac{1}{2} ({}^n\text{BUA} + {}^n\text{SOS})$. ${}^n\text{BUA} = (\text{BUA} - 50)/75 \times 100\%$ und ${}^n\text{SOS} = (\text{SOS} - 1380)/180 \times 100\%$ (Paetzold 1999). Da BUA und SOS sich gegenläufig bei Änderungen der

Fußtemperatur verhalten, hängt ein aus BUA und SOS gebildeter Kombinationsparameter wie die „Stiffness“ weniger stark von der Fußtemperatur ab als die Grundparameter (Barkmann et al. 1999). Diese wird als T-Score-Wert oder Prozentwert der Altersnorm angegeben (Ringe 2003). Die QUS-Messung verfolgt zusätzlich das Ziel, die Materialeigenschaften des Knochens zu messen und nicht (wie z. Bsp. eine Röntgenaufnahme) ein Bild des Knochens darzustellen. Sie gibt somit im Vergleich zu den anderen Messmethoden die Möglichkeit der Erfassung einer anderen Knochenentität.

Die Messungen erfolgen mit einem kombinierten Schallsender und –empfänger, die an gegenüberliegenden Knochenseiten positioniert werden müssen. Diese Methode eignet sich für gut zugängliche Knochen wie Kalkaneus, Radius, Tibia und Phalangen. In Frage kommen alle Regionen, an denen Knochen unmittelbar unter der Haut liegen (Minne et al. 2002). Wegen der einfachen Anwendbarkeit und der fehlenden Strahlenbelastung wird diese Methode als Screeningmethode immer populärer. Zusätzlich praktisch und zugleich problematisch ist, dass Anwender derartiger Geräte nicht gezwungen sind, Kenntnisse zur Technologie und zur Osteologie vor Beginn der Messtätigkeit zu erwerben. Dies hat möglicherweise dazu geführt, dass diese Geräte inzwischen immer mehr auch in Apotheken und zunehmend unkritisch eingesetzt werden (Minne et al. 2002).

Abbildung 17: Verwendetes Gerät der Firma LUNAR zur QUS-Messung am Fersenbein
(Produktinformation LUNAR)

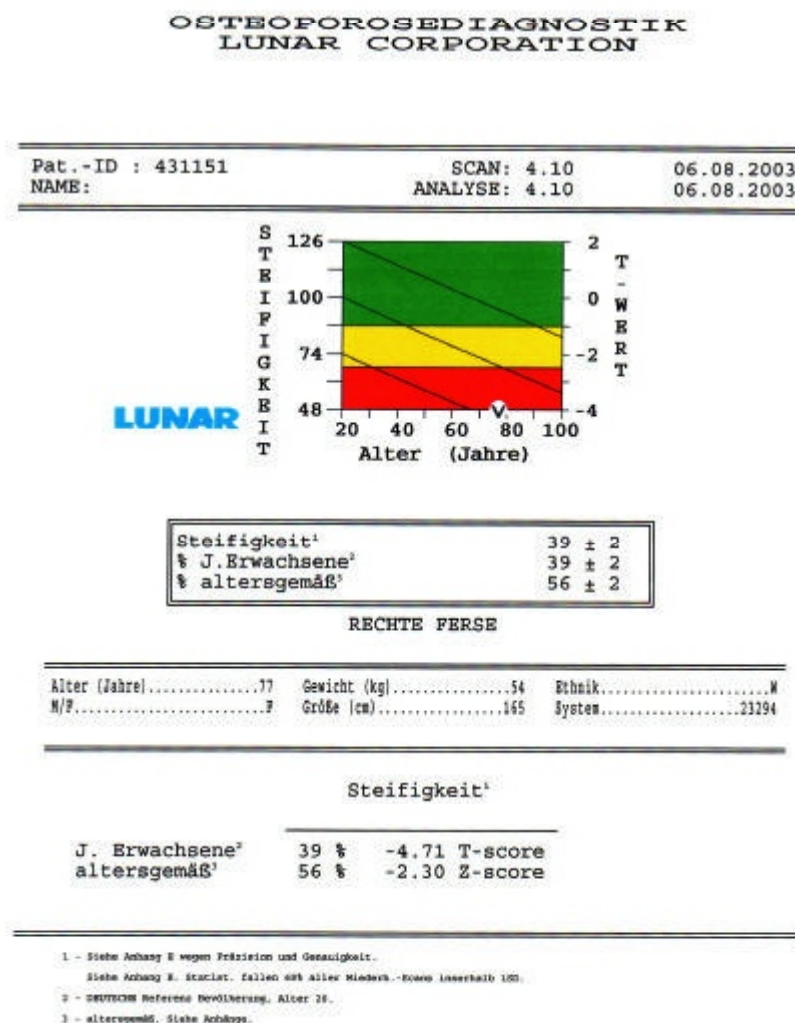


Die Messung an der Ferse erfolgt entweder im Wasserbad oder mit Gel als Direkt-Kontakt-Methode. Das Problem der Fersenmessung liegt in der unterschiedlich verteilten Rarefizierung entsprechend der Trajektionslinien, so dass für Kontrollmessungen die exakt gleiche Stelle gemessen werden muss (im Gegensatz z. Bsp. zu einer DXA-Messung der Ferse, bei der die gesamte Ferse abgebildet wird). Bei der Calcaneusmessung im Wasserbad können Wassertemperatur oder Luftblasen die Messergebnisse verändern. Bei allen QUS-Messungen sind potentielle Störfaktoren möglich u.a. Abweichungen in der Richtung von Schallkopf und Empfänger oder Änderungen der Knochen- bzw. Weichteildurchblutung.

Es bestehen noch wenige Erfahrungen beim Therapiemonitoring (Keck et al. 1994, Wüster et al. 1998).

Nicht nur die Knochendichte sondern auch die Struktur des Knochens ist für die Stabilität des Knochens entscheidend. Hier scheint der Ultraschall im Vergleich zu anderen Verfahren Vorteile zu bieten. Eine Studie von Terlizzi et al. (2000) an Schweinephalangen konnte zeigen, dass die Schallwellengeschwindigkeit (SOS) eine gute Korrelation mit der Dichte und Elastizität des Knochens besitzt (nachgewiesen durch histologische Nachuntersuchungen). Hingegen geben die Form der einzelnen Peaks und deren Anzahl („Signal Processing Parameters“) Aufschlüsse über die Struktur des Knochens. DXA und QCT können hingegen lediglich Auskunft über die Dichte des Knochens geben (Wüster et al. 2001). Im klinisch-relevanten Bereich (medio-laterale Durchschallung des Calcaneus) allerdings erklärt die Knochendichte bei identischen Messregionen ca. 90% der QUS-Parameter, womit hier wenig Raum für Struktureinflüsse bleibt (Hans et al. 1999).

Abbildung 18: QUS-Messergebnis bei Patientin mit postmenopausaler Osteoporose (eigene Messung)



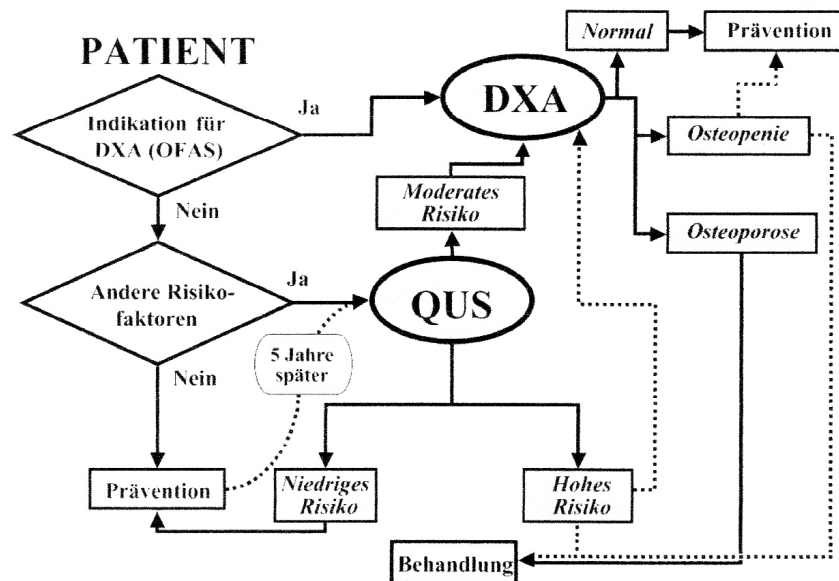
Die enge Korrelation des Ultraschalls an das durchschallte Medium bewirkt auch einige wesentliche Einschränkungen der Methode. Da auch Weichteilgewebe die Ausbreitung beeinflusst, ist eine qualitative Messung dann schwierig, wenn ein ungünstiges Verhältnis zwischen Knochendichte und Weichteilgewebe vorliegt. Aus diesen Gründen gibt es bisher noch keine Verfahren für Messungen am Oberschenkelhals oder an den Wirbelkörpern. Auch in Calcaneusmessungen machen sich Weichteileigenschaften wie z. Bsp. Temperatur als Fehlerquelle bemerkbar. Daher sollten Verlaufskontrollen mittels QUS vorsichtig interpretiert werden (Barkmann et al. 1999).

Epidemiologische Untersuchungen ergeben eine gute Korrelation zwischen dem QUS-Befund am Fersenbein und dem künftigen Risiko proximaler Femurfrakturen. Die QUS-Parameter zeigen sowohl in vitro als auch in vivo meist signifikante Korrelationen mit der BMD (Njeh et al. 1997, Glüer et al. 1999, Njeh et al. 2001). Zum Teil konnten unabhängig von der BMD normale von osteoporotischen Individuen unterschieden werden. Dies lässt sich unter Umständen darauf zurückführen, dass QUS-Parameter auch von anderen Faktoren wie z. Bsp. Knochenstruktur und –art und damit mechanischen Eigenschaften des Knochens beeinflusst werden (Njeh et al. 1997, Glüer et al. 1997 und 1999). In vitro-Studien haben gezeigt, dass QUS in bestimmten Maße tatsächlich die mechanischen Qualitäten von spongiösem Knochen beschreiben kann. So korrelieren die „apparent trabecular separation“ und der „trabecular bone pattern factor“ signifikant mit SOS und „stiffness index“ (SI) (Cortet 2003). SOS und BUA korrelieren vergleichbar zu BMD und ihre Kombination kann die Prädiktionskraft erhöhen (Njeh et al. 2001, Lochmüller et al. 1999). Die Vorhersagekraft für Hüftfrakturen erwies sich in prospektiven Studien meist als gleich oder nur geringgradig niedriger als die der DXA des proximalen Femurs (Mohr et al. 2002). Physiologische Skelettveränderungen bei postmenopausalen Frauen können detektiert werden (Schott et al. 1993, Genant et al. 1996, Prins et al. 1998).

Für den Großteil der tatsächlich frakturgefährdeten Bereiche besteht jedoch nur eine niedrige Relation zwischen QUS und Knochendichte (Korrelationskoeffizient $r = 0,3-0,7$). Selbst bei einer hohen Korrelation von $r = 0,8$ können 36% der Knochendichteabweichungen nicht mit dem QUS vorhergesagt werden (Hans et al. 2002). Von bestimmten Arbeitsgruppen wird daher empfohlen, QUS lediglich als Vorsorgeuntersuchung einzusetzen. Alle Personen, deren Werte unter einem bestimmten - noch zu definierendem - Ultraschallwert liegen wären als potentielle Risikopatienten anzusehen und könnten z. Bsp. dann einer DXA-Untersuchung zugewiesen werden, s. *Abbildung 19* (Hans et al. 2002).

Sonometriegeräte für andere Messorte wie z. Bsp. Tibia oder Fingerphalangen sind noch weniger validiert als die QUS-Messung am Calcaneus (Ringe 2003). Die Datenbanken zur Validierung dieser diagnostischen Methode sind vergleichsweise schwach – nur einzelne dieser Geräte wurden in adäquaten, prospektiven epidemiologischen Untersuchungen eingesetzt (Minne et al. 2002).

Abbildung 19: Vom Schweizer Qualitätssicherungsprojekt für Knochendichtemessungen (SQAP) vorgeschlagene Screeningmethode unter Mitberücksichtigung der QUS (Hans et al. 2002)



Als grundsätzliches strukturelles Problem bei der QUS-Messung ist zu sehen, dass alle Ultraschallmethoden für ihren jeweiligen Messort eine hohe Aussagekraft haben, jedoch die meisten Frakturen in der Ultraschallmessung nicht zugänglichen Regionen wie Wirbelsäule oder Hüftgelenk stattfinden (Wüster et al. 1998, Bartl 2001). Daher ist die Aussagekraft vor allem nicht eindeutig pathologischer QUS-Ergebnisse eingeschränkt (Keck et al. 1994). Auf Grund einer normalen peripheren Knochendichte kann eine Osteoporose an der Wirbelsäule oder Hüfte oft nicht sicher ausgeschlossen werden (Bartl 2001).

Bei einigen Untersuchungen werden deutliche intraindividuelle Unterschiede zwischen Messungen am linken und am rechten Calcaneus gemessen (Oral 2004), bei anderen Untersuchern hingegen zeigt sich eine ausreichend hohe Korrelation zwischen beiden Fersen ($r=0,95$) (Paetzold 1999), eine Aussage darüber, ob grundsätzlich beide Fersen gemessen werden sollen, kann daher noch nicht eindeutig getroffen werden.

Die Aussagekraft der QUS-Messung bei der Osteoporose des Mannes entspricht den Messungen bei der postmenopausalen Osteoporose (Wüster 2001, Adami 2003). In der ESOPPO-Studie wurde festgestellt, dass die Risikofaktoren, die normalerweise mit einer erniedrigten Knochendichte bei der DXA-Messung einhergehen in demselben Maße auch für die QUS-Messung zutreffen (Adami 2003). Wie bei der DXA-Messung bereits bekannt, geht auch bei der QUS-Messung eine deutlich erniedrigte Knochendichte mit einer erhöhten Mortalität einher (Bauer et al. 2002).

Noch weiter zu klären ist, inwieweit die bisherigen Normwerte der DXA-Messungen auch für QUS-Messungen beibehalten werden können. Mit den Daten ihrer Studie aus dem Jahre 2000 belegt z. Bsp die Arbeitsgruppe um Frost (2000) die These, dass diese Werte für die Interpretation von QUS-Ergebnissen gesenkt werden müssten (einem T-Score von -2,5 in der DXA-Messung entspräche ein T-Score von -1,8 in der QUS-Messung).

3.6 Magnetresonanztomographische Verfahren

Diese wurden als neue Verfahren zur Charakterisierung der Trabekelstruktur entwickelt und sind im klinischen Alltag (noch) nicht etabliert. Sie basieren zum einen auf der hochauflösenden Darstellung des trabekulären Knochens und andererseits auf der Bestimmung der T2-Relaxationszeit, die in Abhängigkeit von der Knochendichte unterschiedlich stark verkürzt wird. Im Vergleich zur klinischen CT liefern MRT-Verfahren eine höhere Ortsauflösung bei der Schichtdicke als auch bei der Pixelgröße. Ein Nachteil ist jedoch, dass eine Anwendung bisher nur am peripheren Extremitätenskelett möglich ist (Radius, Kalkaneus). Im Vergleich zum CT gibt es eine deutlich höhere Anzahl artefaktbedingter Einflüsse. Zur Zeit wird diese Methode fast ausschließlich in der Forschung eingesetzt (Link 2002).

3.7 Vergleich der unterschiedlichen Messmethoden

Tabelle 12: Vergleich der unterschiedlichen Messmethoden (nach Bartl 2004) :

| Methode | Messort | Accuracy* | Precision** | Untersuchungsdauer | Strahlendosis*** |
|------------|-----------------------------|---------------------------|-------------|--------------------|-------------------------|
| DXA | LWS - Hüfte, Gesamt | 1-10% | 1-2% | 1-10' | 10 µSv |
| QCT | LWS | 3-15% | 2-4% | 10' | 100 µSv |
| QUS | Ferse – Patella - Finger | keine Daten vorliegend | 2-8% | 5-10' | keine Strahlenbelastung |

* = Accuracy: Fehler um den tatsächlichen Wert (%)

** = Precision: Fehler bei mehreren Messungen (%)

***= zum Vergleich: Röntgen LWS seitlich 700 µSv; Röntgen Thorax 100 µSv

4 Problem/ Fragestellung

4.1 Fragestellung

Im Rahmen der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen stellt die sekundäre Osteoporose eine häufige und oft problematische Komplikation dar (Woolf 1992, Bhalla und Shenstone 1992, Aeschlimann 1995, Oelzner und Hein 1997). Viele Rheumapatienten weisen multiple Risikofaktoren für das Entstehen einer solchen Erkrankung auf, wobei die entzündliche Erkrankung selbst und die Einnahme von Glukokortikoiden neben Immobilität die Hauptrisikofaktoren bedeuten (Brand 1999, Norwaali 2004). Die sekundären Formen der Osteoporose unterscheiden sich nicht nur pathogenetisch sondern auch klinisch, prognostisch und therapeutisch von der primären postmenopausalen Osteoporose.

Ziel der rheumatologischen und osteologischen Diagnostik ist es, eine Erkrankung möglichst frühzeitig zu diagnostizieren um das Auftreten von Spätschäden wie z. Bsp. Gelenkerosionen/ Frakturen so weit wie möglich zu verhindern. Auch eine Osteoporose kann sich bereits frühzeitig auf dem Boden der entzündlich-rheumatischen Erkrankung ausbilden. Umso wichtiger ist daher in der rheumatologischen Praxis eine standardisierte osteologische Befunderhebung sowie die Durchführung regelmäßiger Kontrollen. Hier stellt sich nun die Frage, welche diagnostische Knochendichtemessmethode sinnvoll ist. Als „Goldstandard“, an dem sich alle anderen Methoden zu messen haben, gilt die DXA-Messung. Diese ist relativ kostengünstig und zeitintensiv, geht jedoch mit einer geringen Strahlenbelastung des Patienten einher. Eine weitere bewährte Methode ist die QCT – wobei hier die Strahlenbelastung und das Vorhandensein eines CT-Gerätes begrenzende Faktoren für die Anwendung sind.

In den letzten Jahren hat die quantitative Ultraschallmessung zunehmend an Bedeutung gewonnen. Sie gilt als preisgünstig, überall und schnell durchführbar, sowohl in der Anwendung als auch in der Auswertung problemlos erlernbar und bietet zusätzlich für den Patienten keine Strahlenbelastung.

Bei Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose wird daher immer häufiger QUS als Screeningmethode oder auch zu Verlaufskontrollen eingesetzt. Betrachtet man jedoch die Veröffentlichungen der letzten Jahre, so stellt man fest, dass QUS bei dieser Indikation nicht unumstritten ist und noch einige zentrale Fragen offen sind. Dies betrifft sowohl die Sensitivität dieser Methode als auch die Festlegung von geeigneten Normwerten (s. auch Kapitel 6.2).

Es wäre natürlich auch in der rheumatologischen Praxis naheliegend, aufgrund der bereits genannten Vorteile QUS-Messungen zur Osteoporosedagnostik einzusetzen. Noch existieren relativ wenige Untersuchungen, die sich bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen mit diesem Thema beschäftigen. Für manche Krankheitsbilder wie z. Bsp. die Arthritis psoriatica existieren hierzu

noch keine Daten. Die bisher vorhandenen Ergebnisse zur QUS-Messung sind nicht einheitlich und immer wieder wird gefordert, dass „weitere Untersuchungen zu diesem Thema“ anzustreben seien. Ziel der vorliegenden Arbeit war ein Vergleich von QUS und DXA- Messungen bei Patienten mit unterschiedlichen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit folgenden Fragestellungen:

- Gibt es Unterschiede im Vergleich QUS / DXA zwischen Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und der Kontrollgruppe?
- Gibt es Unterschiede im Vergleich QUS / DXA zwischen den verschiedenen rheumatischen Krankheitsbildern?
- Wie sensitiv / spezifisch sind die QUS-Messungen im Vergleich zur DXA-Messung?
- Ist die QUS-Messung als Screeningmethode bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen geeignet?

4.2 Studienaufbau/ Methodik

Im Herbst 2003 wurden im Rahmen der ambulanten rheumatologischen und osteologischen Sprechstunde der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim vergleichende Messungen mit QUS an der Ferse und DXA an LWK 1-4 sowie am Schenkelhals bei insgesamt 226 Personen durchgeführt. Das Studienkollektiv unterteilte sich in 154 Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und 72 Kontrollpersonen, bei denen eine solche Erkrankung nicht bekannt war. Tabelle 13 gibt einen Überblick über das Studienkollektiv.

Sofern möglich, wurden bei allen Patienten sowohl QUS als auch DXA angewandt. Die Patienten waren über den Grund der vergleichenden Messung informiert und gaben ihre schriftliche Einwilligung. In Entsprechung zu den allgemeinen diagnostischen Standards wurden zusätzlich native Röntgenaufnahmen der LWS angefertigt bei

- Diagnose einer Osteopenie oder Osteoporose in mindestens einer der zwei Untersuchungsarten
- ausgeprägten degenerativen Wirbelsäulenveränderungen.

Bei gesicherter Osteoporose wurde entsprechend der Therapieheft DVO-Leitlinien eine osteoprotektive medikamentöse Therapie begonnen.

Die Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen teilten sich in folgende Diagnosegruppen auf:

- rheumatoide Arthritis; n = 100 (59%)
- Arthritis psoriatica; n = 18 (11%)

- ankylosierende Spondylitis; n = 18 (11%)
- Polymyalgia rheumatica; n = 10 (6%)
- Kollagenosen; n = 7 (4%)
- enteropathische Arthritis; n = 1 (0,6%)

Eine Osteoporose wurde bei der DXA-Messung nach WHO-Definition dann diagnostiziert, wenn der T-Score $-2,5$ Standardabweichungen und weniger betrug. Bei der QUS-Messung erfolgte die Auswertung nach den Angaben des Herstellers. Dabei lag eine Osteoporose ebenfalls dann vor, wenn der T-Score $-2,5$ Standardabweichungen und weniger betrug.

Die DXA-Messung an der LWS wurde bei allen 226 Personen durchgeführt. Am Schenkelhals wurde eine DXA-Messung bei 222 Personen durchgeführt. Bei 4 Personen lag bds. eine TEP der Hüfte vor. QUS-Messungen wurden bei allen 226 Personen durchgeführt.

56 (=25%) der untersuchten Personen waren männlich, 170 (=75%) weiblich.

Bei der Untergruppe der Personen ohne entzündlich-rheumatische Erkrankung waren 12 Personen (=17%) männlich, 60 Personen (=23%) weiblich. Bei der Untergruppe der Patienten mit entzündlich-rheumatischer Erkrankung waren 44 Patienten männlich (= 29%), 110 weiblich (=71%).

Das durchschnittliche Alter aller Patienten betrug 62,21 \pm 2,1 Jahre. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen betrug 58,82 \pm 1,8 Jahre, das der Personen ohne entzündlich-rheumatische Erkrankungen 63,20 \pm 2,5 Jahre (Median).

Tabelle 13: Zusammensetzung des Studienkollektivs

| | Patienten gesamt | Patienten mit entzündlich- rheumatischen Erkrankungen | Kontrollgruppe |
|-------------------|---|--|---|
| Anzahl | 226 | 154 | 72 |
| Geschlecht | 170 weibl., davon 117 postmenopausale Patientinnen; 56 männl. | 110 weibl., davon 64 postmenopausale Patientinnen; 44 männl. | 60 weibl., davon 53 postmenopausale Patientinnen; 12 männl. |
| Alter | 62,12 \pm 2,1 Jahre | 58,82 \pm 1,8 Jahre | 63,20 Jahre \pm 2,5 Jahre |

4.3 statistische Methoden

Es wurden Kreuztabellen mit Signifikanztests auf Unabhängigkeit der Zeilen-/Spaltenmerkmale angewandt.

Für die angewandten 2x2 Tabellen wurde der „Fishers exakter Test“ durchgeführt, für die Tabellen mit mehr Zeilenmerkmalen und geringer Zellenbelegung (<5) wurde der χ^2 -Test mit Monte-Carlo-Methode durchgeführt.

Die jeweils verwandte statistische Methode wird bei der Vorstellung der Ergebnisse in den Erläuterungen zu den Tabellen aufgeführt.

4.4 Durchführung der Messungen

Verwendet wurde zur QUS-Messung das Gerät Achilles ExpressTM der Firma Lunar. Gemessen werden können damit Steifigkeits-Index, T-Score, Prozentwert junger Erwachsener, Z-Score sowie Prozentwert nach Altersgruppen. Täglich wurden mittels eines mitgelieferten Messzylinders für Qualitätskontrollen Kontrollen zur Standardisierung der Ergebnisse verwendet. Die Messung selbst erfolgte über eine wassergefüllte Membran an der Ferse des Patienten. Während der Messung läßt sich der Vorgang und der jeweilige Status am Computerbildschirm mitverfolgen. Anhand von zwei darauf ersichtlichen Wellenformen lässt sich die Korrektheit der Durchführung überprüfen (die Wellenform muss deutlich ausgeprägt, symmetrisch und zweigipflig sein). (Bedienungshandbuch Achilles Express).

Vor Durchführung der QUS-Messung wird auf beide Membranen des Gerätes sowie auf die Seiten, die Unter- und Rückseite der Ferse eine Schicht von wasserlöslichem Ultraschallgel (mindestens 1mm) aufgetragen. Der Fuß der Patienten wird anschließend in dem „Fuß-Positionierer“ des Geräts gelagert, mittels eines Zehen-Stiftes (positioniert zwischen erster und zweiter Zehe) wird der Fuß fixiert. Es existieren keine Vorgaben, welcher Fuß gemessen werden soll. Bei den hier gezeigten Untersuchungen wurde die Messung in der Regel rechts durchgeführt. Eine zu starke Belastung des Beines sollte vermieden werden, da dadurch die Ferse zu weit nach vorne geschoben werden kann, was wiederum zu inkorrekten Messergebnissen führen kann. Das Bein sollte so positioniert werden, dass Fuß, Wade und Oberschenkel auf die Mitte von Wadenstütze und Fuß-Positionierer ausgerichtet sind. Die Wadenstütze sollte nach der Wadenmitte der Patienten ausgerichtet werden und wird anschließend mit einem Klettverschluß-Riemen um den Knöchel des Patienten befestigt. Die Ferse muß dann so weit wie möglich nach hinten gerückt werden. Die Patienten sollten sich während der Messung so wenig wie möglich bewegen. Bewegungen verlängern die Messdauer oder können zu falschen Ergebnissen führen (Bedienungshandbuch Achilles-Express).

Die DXA-Messung wurde mit einem Gerät der Firma Lunar (Prodigy-Lunar[®]) am linken Schenkelhals und LWK 1 - 4 durchgeführt. Um eine korrekte Auswertung zu gewährleisten, ist die richtige Positionierung der Patienten von entscheidender Bedeutung.

Bei der p.a-Wirbelsäulenuntersuchung

- muß die Wirbelsäule mittig gelagert werden (Orientierung an der Tisch- oder Auflagenmarkierung)
- muß die LWS sich im Scanfeld befinden. Die Arme und Beine sind außerhalb des Messbereiches, Kissen zur besseren Positionierung des Kopfes sind erlaubt, die Beine werden auf den Positionierungsblock aufgelegt
- ist im Topogramm die Wirbelsäule gerade und nicht schräg erfasst
- sind die Wirbelsegmente Th 12 bis L5 erfasst (die Rippen sind bei Th 12 erkennbar, die Beckenkämme sind am unteren Bildrand dargestellt). So ist gesichert, dass auch tatsächlich von L1 - L5 gescannt wurde
- müssen die Segmente L1 – 4 richtig beschriftet und nummeriert werden
- müssen Artefakte ausgeschlossen werden

Bei der Prüfung des Scans der p.a.-Untersuchung der Wirbelsäule müssen folgende Punkte beachtet werden:

- Sind die lateralen Knochenränder korrekt gefunden und dargestellt?
- Sind die intervertebralen Marker korrekt gesetzt?
- Ist die Nummerierung korrekt (von den Rippen abwärts/ vom Darmbeinkamm aufwärts)?
- Sind Artefakte vorhanden, die entfernt werden müssen (z. Bsp. Kalzifizierungen in Weichteilregionen) ?

Auf eine falsche Position weisen hin:

- die Wirbelsäule ist nicht in der Mitte
- die Wirbelsäule ist geneigt
- die Darmbeinkämme sind nicht eindeutig sichtbar
- die Mitte von LWK 5 ist nicht erfasst
- die Rippen sind nicht dargestellt, damit ist nicht gesichert, dass auch Th 12 erfasst wurde
- es sind Artefakte wie z. Bsp. Knöpfe oder Schnallen im Messbereich erfasst

Durch degenerative Veränderungen an der LWS kann das Messergebnis verfälscht werden (in der Regel zu hoch gemessene Knochendichtewerte). Frakturierte oder osteosynthetisch versorgte Wirbelkörper sind ebenfalls zur Messung nicht geeignet.

Bei der Messung an den Hüften

- müssen primär die Hinweise des jeweiligen Herstellers zur Untersuchungslagerung und Auswertung des Scans beachtet werden
- werden in der Regel die Patienten auf dem Scantisch zentriert und die Kniegelenke einwärts gedreht. Die Füße können an einer auf der Unterlage liegenden Schiene mittels Klettband

festgezurt werden. Das Bein befindet sich in Innenrotationsstellung, der Femur wird parallel zur Mittellinie des Untersuchungstisches positioniert

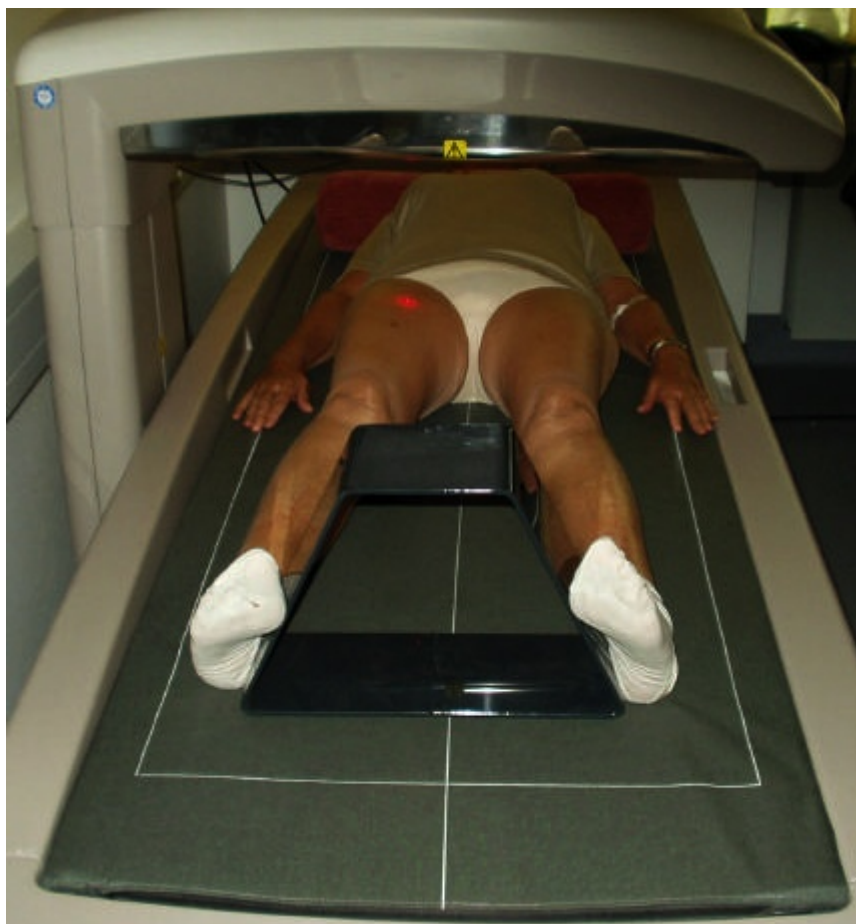
- müssen Os ischium und Trochanter major beinhaltet sein. Der Trochanter minor sollte klein oder nicht sichtbar sein
- sollten 3 – 5 cm Gewebe über dem Trochanter majoris und unter dem Ischium gezeigt werden

Fehlerquellen bei der Messung an der Hüfte sind:

- zu starke Abduktion oder Adduktion
- das Bein wurde nicht gedreht
- der Femurschaft wurde schräg gelagert
- der Trochanter minor ist zu groß zur Abbildung gekommen

Eine Hüftmessung ist nicht möglich, wenn ein Zustand nach hüftgelenksnaher Fraktur oder eine operative Versorgung vorliegt, hochgradig degenerative Veränderungen vorhanden sind oder Anomalien bestehen. Vorzugsweise sollte die rechte Hüfte gescannt werden. Wenn dies nicht möglich ist, wird die Gegenseite genommen. Wenn beide Hüften beeinträchtigt sind, sind die Hüftgelenke als Messort nicht geeignet (Bedienungshandbuch der Firma Lunar).

Abbildung 20: Lagerung zur DXA-Messung an der Hüfte (eigene Aufnahme)



5 Ergebnisse

5.1 Tabellarische Darstellung der Ergebnisse

1) DXA LWS vs. QUS

| DEXA LWS T-Score | | QUS T-Score: Osteoporose? | | |
|---------------------|-------------------|---------------------------|----------------|----------------|
| Osteoporose? | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| Ja | Anzahl | 30 | 9 | 39 |
| | % von DEXA | 76,9 % | 23,1 % | 100,0 % |
| | % von QUS | 41,1 % | 5,9 % | 17,3 % |
| Nein | Anzahl | 43 | 144 | 187 |
| | % von DEXA | 23,0 % | 77,0 % | 100,0 % |
| | % von QUS | 58,9 % | 94,1 % | 82,7 % |
| Gesamt | Anzahl | 73 | 153 | 226 |
| | % von DEXA | 32,3 % | 67,7 % | 100,0 % |
| | % von QUS | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Betrachtet wurden hier alle gemessenen Personen, unabhängig von der Grundkrankheit.

Von den 39 in der DXA-Messung der LWS als positiv (=Osteoporose) diagnostizierten Patienten werden 30 Patienten (76,9%) auch in der QUS-Messung als positiv diagnostiziert. Anderserseits werden von den 187 über DXA-LWS als negativ (=keine Osteoporose) diagnostizierten Patienten auch 144 (77,0%) in der QUS-Messung als negativ diagnostiziert. Eine Übereinstimmung findet man bei 174 von 226 Patienten (77,0%).

Bei den Ergebnissen der QUS-Messung findet man 73 Patienten, bei denen eine Osteoporose diagnostiziert wurde. Von diesen 73 Patienten lässt sich mit DXA der LWS nur bei 30 (41,1%) ebenfalls eine Osteoporose nachweisen. Bei den 153 Patienten, bei denen durch QUS eine Osteoporose ausgeschlossen wurde konnte in der DXA-Messung LWS bei 144 Patienten (94,1%) übereinstimmend ebenfalls eine Osteoporose ausgeschlossen werden.

Insgesamt werden mehr Patienten durch QUS positiv klassifiziert als durch DXA-LWS-Messung.

2) DXA Schenkelhals vs. QUS

| DEXA T-Score Schenkelhals | | QUS T-Score: Osteoporose? | | |
|------------------------------|-------------------|---------------------------|---------|---------|
| Osteoporose? | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| Ja | Anzahl | 38 | 27 | 65 |
| | % von DEXA | 58,5 % | 41,5 % | 100,0 % |
| | % von QUS | 52,8 % | 18,0 % | 29,3 % |
| Nein | Anzahl | 34 | 123 | 157 |
| | % von DEXA | 21,7 % | 78,3 % | 100,0 % |
| | % von QUS | 47,2 % | 82,0 % | 70,7 % |
| Gesamt | Anzahl | 72 | 150 | 222 |
| | % von DEXA | 32,4 % | 67,6 % | 100,0 % |
| | % von QUS | 100,0 % | 100,0 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Im DXA-Verfahren wurden am Schenkelhals 65 Patienten als positiv gewertet, 38 dieser Patienten (58,5%) wurden auch im QUS-Verfahren als positiv eingeordnet. Über DXA wurden 157 Patienten negativ gewertet- von diesen wurden 123 (78,3%) auch mit QUS als negativ eingeschätzt. Eine Übereinstimmung findet sich bei 161 Patienten (72,5%).

Betrachtet man primär die QUS-Messung, so finden sich nur bei 38 der 72 positiv bewerteten Patienten in der DXA-Messung am Schenkelhals positive Ergebniss (52,8%). Bei den in QUS negativ gemessenen Patienten findet sich eine Übereinstimmung durch DXA am Schenkelhals für 123 Patienten (82%).

Insgesamt werden etwas mehr Patienten durch QUS als positiv klassifiziert als durch die DXA-Messung am Schenkelhals.

3) Unterteilung der Patienten, die in DXA LWS als positiv klassifiziert wurden vs. QUS (unterteilt in „nicht entzündlich“ und „entzündlich-rheumatische Erkrankung“ = „Grunderkrankung“)

| DEXA LWS T-Score | | QUS T-Score: Osteoporose? | | |
|--------------------------------|--------------------|---------------------------|--------|---------|
| Osteoporose: JA Erkrankung: | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| „Nicht entzündlich“ | Anzahl | 10 | 4 | 14 |
| | % von Erkr. | 71,4 % | 28,6 % | 100,0 % |
| „Grunderkrankung“ | Anzahl | 19 | 5 | 24 |
| | % von Erkr. | 79,2 % | 20,8 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 29 | 9 | 38 |
| | % von Erkr. | 76,3 % | 23,7 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde Fishers exakter Test.

Die Fragestellung lautete, ob zwischen beiden Gruppen Unterschiede bestehen, wenn man als Ausgangspunkt eine positive DXA-Messung an der LWS nimmt. **Signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden** ($p = 0,699$).

4) Unterteilung der Patienten, die in DXA LWS als negativ klassifiziert wurden vs. QUS (unterteilt in „nicht entzündlich“ und „entzündlich-rheumatische Erkrankung“ = „Grunderkrankung“)

| DEXA LWS T-Score Osteoporose: NEIN Erkrankung: | QUS T-Score: Osteoporose? | | | |
|---|---------------------------|---------------|---------------|----------------|
| | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| „Nicht entzündlich“ | Anzahl | 6 | 44 | 50 |
| | % von Erkr. | 12,0 % | 88,0 % | 100,0 % |
| „Grunderkrankung“ | Anzahl | 36 | 92 | 128 |
| | % von Erkr. | 28,1 % | 71,9 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 42 | 136 | 178 |
| | % von Erkr. | 23,6 % | 76,4 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde Fishers exakter Test.

Die Fragestellung lautete, ob zwischen beiden Gruppen Unterschiede bestehen, wenn man als Ausgangspunkt eine negative DXA-Messung an der LWS nimmt. Die Quote der von beiden Scores als negativ eingestuften Patienten ist in der Gruppe der Patienten ohne entzündliche Erkrankung größer (88%) als in der Gruppe der Patienten mit entzündlich-rheumatischer Erkrankung (71,9%). **Es besteht ein signifikanter Unterschied** ($p = 0,030$).

5) Unterteilung der Patienten, die in DXA Schenkelhals als positiv klassifiziert wurden vs. QUS (unterteilt in „nicht entzündlich“ und „entzündlich-rheumatische Erkrankung“ = „Grunderkrankung“)

| DEXA Schenkelhals T-Score Osteoporose: JA Erkrankung: | QUS T-Score: Osteoporose? | | | |
|--|---------------------------|---------------|---------------|----------------|
| | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| „Nicht entzündlich“ | Anzahl | 8 | 10 | 18 |
| | % von Erkr. | 44,4 % | 55,6 % | 100,0 % |
| „Grunderkrankung“ | Anzahl | 29 | 16 | 45 |
| | % von Erkr. | 64,4 % | 35,6 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 37 | 26 | 63 |
| | % von Erkr. | 58,7 % | 41,3 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde Fishers exakter Test.

Die Fragestellung lautete, ob zwischen beiden Gruppen Unterschiede bestehen, wenn man als Ausgangspunkt eine positive DXA-Messung am Schenkelhals nimmt. **Signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden** ($p = 0,402$).

6) Unterteilung der Patienten, die in DEXA Schenkelhals als negativ klassifiziert wurden vs. QUS (unterteilt in „nicht entzündlich“ und „entzündlich-rheumatische Erkrankung“ = „Grunderkrankung“)

| DEXA Schenkelhals T-Score Osteoporose: NEIN Erkrankung: | | QUS T-Score: Osteoporose? | | |
|--|--------------------|---------------------------|---------------|----------------|
| | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| „Nicht entzündlich“ | Anzahl | 8 | 38 | 46 |
| | % von Erkr. | 17,4 % | 82,6 % | 100,0 % |
| „Grunderkrankung“ | Anzahl | 25 | 79 | 104 |
| | % von Erkr. | 24,0 % | 76,0 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 33 | 117 | 150 |
| | % von Erkr. | 22,0 % | 78,0 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde Fishers exakter Test.

Die Fragestellung lautete, ob zwischen beiden Gruppen Unterschiede bestehen, wenn man als Ausgangspunkt eine negative DXA-Messung am Schenkelhals nimmt. **Signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden** ($p = 0,167$).

7) Unterteilung der Patienten, die in QUS als positiv klassifiziert wurden vs. DEXA LWS (unterteilt in „nicht entzündlich“ und „entzündlich-rheumatische Erkrankung“ = „Grunderkrankung“)

| QUS T-Score Osteoporose: JA Erkrankung: | | DEXA-LWS-T-Score: Osteoporose? | | |
|---|--------------------|-----------------------------------|---------------|----------------|
| | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| „Nicht entzündlich“ | Anzahl | 10 | 6 | 16 |
| | % von Erkr. | 62,5 % | 37,5 % | 100,0 % |
| „Grunderkrankung“ | Anzahl | 19 | 36 | 55 |
| | % von Erkr. | 34,5 % | 65,5 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 29 | 42 | 71 |
| | % von Erkr. | 40,8 % | 59,2 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde Fishers exakter Test.

Die Fragestellung lautete, ob zwischen beiden Gruppen Unterschiede bestehen, wenn man als Ausgangspunkt eine positive QUS-Messung nimmt. **Signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden** ($p = 0,081$).

8) Unterteilung der Patienten, die in QUS als negativ klassifiziert wurden vs. DEXA LWS (unterteilt in „nicht entzündlich“ und „entzündlich-rheumatische Erkrankung“ = „Grunderkrankung“)

| QUS T-Score | | DEXA-LWS-T-Score: | | |
|---------------------|--------------------|-------------------|---------------|----------------|
| Osteoporose: NEIN | | Osteoporose? | | |
| Osteoporose: NEIN | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| Erkrankung: | | | | |
| „Nicht entzündlich“ | Anzahl | 4 | 44 | 48 |
| | % von Erkr. | 8,3 % | 91,7 % | 100,0 % |
| „Grunderkrankung“ | Anzahl | 5 | 92 | 97 |
| | % von Erkr. | 5,2 % | 94,8 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 9 | 136 | 145 |
| | % von Erkr. | 6,2 % | 93,8 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde Fishers exakter Test.

Die Fragestellung lautete, ob zwischen beiden Gruppen Unterschiede bestehen, wenn man als Ausgangspunkt eine negative QUS-Messung nimmt. **Signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden** ($p = 0,479$).

9) Unterteilung der Patienten, die in QUS als positiv klassifiziert wurden vs. DEXA Schenkelhals (unterteilt in „nicht entzündlich“ und „entzündlich-rheumatische Erkrankung“ = „Grunderkrankung“)

| QUS T-Score | | DEXA-Schenkelhals | | |
|---------------------|--------------------|-------------------|---------------|----------------|
| Osteoporose: JA | | Osteoporose? | | |
| Osteoporose: JA | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| Erkrankung: | | | | |
| „Nicht entzündlich“ | Anzahl | 8 | 8 | 16 |
| | % von Erkr. | 50,0 % | 50,0 % | 100,0 % |
| „Grunderkrankung“ | Anzahl | 29 | 25 | 54 |
| | % von Erkr. | 53,7 % | 46,3 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 37 | 33 | 70 |
| | % von Erkr. | 52,9 % | 47,1 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde Fishers exakter Test.

Die Fragestellung lautete, ob zwischen beiden Gruppen Unterschiede bestehen, wenn man als Ausgangspunkt eine positive QUS-Messung nimmt. **Signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden** ($p = 0,1000$).

10) Unterteilung der Patienten, die in QUS als negativ klassifiziert wurden vs. DXA Schenkelhals (unterteilt in „nicht entzündlich“ und „entzündlich-rheumatische Erkrankung“ = „Grunderkrankung“)

| QUS T-Score | | DEXA- Schenkelhals Osteoporose? | | |
|----------------------------------|--------------------|------------------------------------|---------------|----------------|
| Osteoporose: NEIN Erkrankung: | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| „Nicht entzündlich“ | Anzahl | 10 | 38 | 48 |
| | % von Erkr. | 20,8 % | 79,2 % | 100,0 % |
| „Grunderkrankung“ | Anzahl | 16 | 79 | 95 |
| | % von Erkr. | 16,8 % | 83,2 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 26 | 117 | 143 |
| | % von Erkr. | 18,2 % | 81,8 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde Fishers exakter Test.

Die Fragestellung lautete, ob zwischen beiden Gruppen Unterschiede bestehen, wenn man als Ausgangspunkt eine negative QUS-Messung nimmt. **Signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden** ($p = 0,647$).

11) Verteilung der verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in den Gruppen der Patienten, die bei DXA-LWS als positiv klassifiziert wurden vs. QUS

| DEXA LWS T-Score | | QUS T-Score: Osteoporose? | | |
|--------------------------------|--------------------|---------------------------|---------------|----------------|
| Osteoporose: JA Erkrankung: | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| „rheumatoide Arthritis“ | Anzahl | 15 | 4 | 19 |
| | % von Erkr. | 78,9 % | 21,1 % | 100,0 % |
| „Bechterew“ | Anzahl | 1 | 0 | 1 |
| | % von Erkr. | 100,0 % | 0,0 % | 100,0 % |
| „Arthritis psoriatica“ | Anzahl | 1 | 1 | 2 |
| | % von Erkr. | 50,0 % | 50,0 % | 100,0 % |
| „Polymyalgia Rheumatica“ | Anzahl | 1 | 0 | 1 |
| | % von Erkr. | 100,0 % | 0,0 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 18 | 5 | 23 |
| | % von Erkr. | 78,3 % | 21,7 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde der χ^2 -Test mit Monte-Carlo-Simulation.

Zwischen den einzelnen rheumatischen Erkrankungen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,652$).

12) Verteilung der verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in den Gruppen der Patienten, die bei DXA-LWS als negativ klassifiziert wurden vs. QUS

| DEXA LWS T-Score Osteoporose: NEIN Erkrankung: | QUS T-Score: Osteoporose? | | | |
|---|---------------------------|---------------|---------------|----------------|
| | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| „rheumatoide Arthritis“ | Anzahl | 24 | 55 | 79 |
| | % von Erkr. | 30,4 % | 69,6 % | 100,0 % |
| „Bechterew“ | Anzahl | 2 | 16 | 18 |
| | % von Erkr. | 11,1 % | 88,9 % | 100,0 % |
| „Arthritis psoriatica“ | Anzahl | 6 | 10 | 16 |
| | % von Erkr. | 37,5 % | 62,5 % | 100,0 % |
| „Polymyalgia Rheumatica“ | Anzahl | 3 | 6 | 9 |
| | % von Erkr. | 33,3 % | 66,6 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 35 | 87 | 122 |
| | % von Erkr. | 28,7 % | 71,3 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde der Chi²-Test mit Monte-Carlo-Simulation.

Zwischen den einzelnen rheumatischen Erkrankungen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,327).

13) Verteilung der verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in den Gruppen der Patienten, die bei DXA-Schenkelhals als positiv klassifiziert wurden vs. QUS

| DEXA Schenkelhals T-Score Osteoporose: JA Erkrankung: | QUS T-Score: Osteoporose? | | | |
|--|---------------------------|---------------|---------------|----------------|
| | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| „rheumatoide Arthritis“ | Anzahl | 22 | 13 | 35 |
| | % von Erkr. | 62,9 % | 37,1 % | 100,0 % |
| „Bechterew“ | Anzahl | 3 | 0 | 3 |
| | % von Erkr. | 100,0 % | 0,0 % | 100,0 % |
| „Arthritis psoriatica“ | Anzahl | 0 | 1 | 1 |
| | % von Erkr. | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % |
| „Polymyalgia Rheumatica“ | Anzahl | 3 | 2 | 5 |
| | % von Erkr. | 60,0 % | 40,0 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 28 | 16 | 44 |
| | % von Erkr. | 63,6 % | 36,4 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde der Chi²-Test mit Monte-Carlo-Simulation.

Zwischen den einzelnen rheumatischen Erkrankungen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,378).

14) Verteilung der verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in den Gruppen der Patienten, die bei DEXA-Schenkelhals als negativ klassifiziert wurden vs. QUS

| DEXA Schenkelhals T-Score Osteoporose: NEIN Erkrankung: | QUS T-Score: Osteoporose? | | | |
|--|---------------------------|---------------|---------------|----------------|
| | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| ,rheumatoide Arthritis' | Anzahl | 16 | 45 | 61 |
| | % von Erkr. | 26,2 % | 73,8 % | 100,0 % |
| ,Bechterew' | Anzahl | 0 | 15 | 15 |
| | % von Erkr. | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % |
| ,Arthritis psoriatica' | Anzahl | 7 | 10 | 17 |
| | % von Erkr. | 41,2 % | 58,8 % | 100,0 % |
| ,Polymyalgia Rheumatica' | Anzahl | 1 | 4 | 5 |
| | % von Erkr. | 20,0 % | 80,0 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 24 | 74 | 98 |
| | % von Erkr. | 24,5 % | 75,5 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde der Chi²-Test mit Monte-Carlo-Simulation.

Zwischen den einzelnen rheumatischen Erkrankungen konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,048).

15) Verteilung der verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in den Gruppen der Patienten, die bei QUS als positiv klassifiziert wurden vs. DEXA-LWS

| QUS T-Score Osteoporose: JA Erkrankung: | DEXA-LWS-T-Score: Osteoporose? | | | |
|---|-----------------------------------|---------------|---------------|----------------|
| | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| ,rheumatoide Arthritis' | Anzahl | 15 | 24 | 39 |
| | % von Erkr. | 38,5 % | 61,5 % | 100,0 % |
| ,Bechterew' | Anzahl | 1 | 2 | 3 |
| | % von Erkr. | 33,3 % | 66,7 % | 100,0 % |
| ,Arthritis psoriatica' | Anzahl | 1 | 6 | 7 |
| | % von Erkr. | 14,3 % | 85,7 % | 100,0 % |
| ,Polymyalgia Rheumatica' | Anzahl | 1 | 3 | 4 |
| | % von Erkr. | 25,0 % | 75,0 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 18 | 35 | 53 |
| | % von Erkr. | 34,0 % | 66,0 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde der Chi²-Test mit Monte-Carlo-Simulation.

Zwischen den einzelnen rheumatischen Erkrankungen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,788).

16) Verteilung der verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in den Gruppen der Patienten, die bei QUS als negativ klassifiziert wurden vs. DEXA-LWS

| QUS T-Score | | DEXA-LWS-T-Score: | | |
|----------------------------------|--------------------|-------------------|---------------|----------------|
| Osteoporose: NEIN Erkrankung: | Statistik | Osteoporose? | | Gesamt |
| | | Ja | Nein | |
| ,rheumatoide Arthritis' | Anzahl | 4 | 55 | 59 |
| | % von Erkr. | 6,8 % | 93,2 % | 100,0 % |
| ,Bechterew' | Anzahl | 0 | 16 | 16 |
| | % von Erkr. | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % |
| ,Arthritis psoriatica' | Anzahl | 1 | 10 | 11 |
| | % von Erkr. | 9,1 % | 90,9 % | 100,0 % |
| ,Polymyalgia Rheumatica' | Anzahl | 0 | 6 | 6 |
| | % von Erkr. | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 5 | 87 | 92 |
| | % von Erkr. | 5,4 % | 94,6 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde der Chi²-Test mit Monte-Carlo-Simulation.

Zwischen den einzelnen rheumatischen Erkrankungen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,727).

17) Verteilung der verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in den Gruppen der Patienten, die bei QUS als positiv klassifiziert wurden vs. DEXA-Schenkelhals

| QUS T-Score | | DEXA- Schenkelhals | | |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|---------------|----------------|
| Osteoporose: JA Erkrankung: | Statistik | Osteoporose? | | Gesamt |
| | | Ja | Nein | |
| ,rheumatoide Arthritis' | Anzahl | 22 | 16 | 38 |
| | % von Erkr. | 57,9 % | 42,1 % | 100,0 % |
| ,Bechterew' | Anzahl | 3 | 0 | 3 |
| | % von Erkr. | 100,0 % | 0,0 % | 100,0 % |
| ,Arthritis psoriatica' | Anzahl | 0 | 7 | 7 |
| | % von Erkr. | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % |
| ,Polymyalgia Rheumatica' | Anzahl | 3 | 1 | 4 |
| | % von Erkr. | 75,0 % | 25,0 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 28 | 24 | 52 |
| | % von Erkr. | 53,8 % | 46,2 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde der Chi²-Test mit Monte-Carlo-Simulation.

Zwischen den einzelnen rheumatischen Erkrankungen konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,003).

18) Verteilung der verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in den Gruppen der Patienten, die bei QUS als negativ klassifiziert wurden vs. DEXA-Schenkelhals

| QUS T-Score | | DEXA- Schenkelhals | | |
|--------------------------|--------------------|--------------------|---------------|----------------|
| Osteoporose: NEIN | | Osteoporose? | | |
| Erkrankung: | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| „rheumatoide Arthritis“ | Anzahl | 13 | 45 | 58 |
| | % von Erkr. | 22,4 % | 77,6 % | 100,0 % |
| „Bechterew“ | Anzahl | 0 | 15 | 15 |
| | % von Erkr. | 0,0 % | 100,0 % | 100,0 % |
| „Arthritis psoriatica“ | Anzahl | 1 | 10 | 11 |
| | % von Erkr. | 9,1 % | 91,9 % | 100,0 % |
| „Polymyalgia Rheumatica“ | Anzahl | 2 | 4 | 6 |
| | % von Erkr. | 33,3 % | 66,7 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 16 | 74 | 90 |
| | % von Erkr. | 17,8 % | 82,2 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde der Chi²-Test mit Monte-Carlo-Simulation.

Zwischen den einzelnen rheumatischen Erkrankungen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,120).

19) Unterteilung der Patienten, die in QUS als positiv klassifiziert wurden vs. DEXA Schenkelhals (unterteilt in „nicht entzündlich“ und „entzündlich-rheumatische Erkrankung“ = „Grunderkrankung“)

| QUS T-Score | | DEXA- Schenkelhals | | |
|---------------------|--------------------|--------------------|---------------|----------------|
| Osteoporose: JA | | Osteoporose? | | |
| Erkrankung: | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| „Nicht entzündlich“ | Anzahl | 8 | 8 | 16 |
| | % von Erkr. | 50,0 % | 50,0 % | 100,0 % |
| „Grunderkrankung“ | Anzahl | 29 | 25 | 54 |
| | % von Erkr. | 53,7 % | 46,3 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 37 | 33 | 70 |
| | % von Erkr. | 52,9 % | 47,1 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde Fishers exakter Test.

Die Fragestellung lautete, ob zwischen beiden Gruppen Unterschiede bestehen, wenn man als Ausgangspunkt eine positive QUS-Messung nimmt. **Signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden (p = 1,000).**

20) Unterteilung der Patienten, die in QUS als negativ klassifiziert wurden vs. DXA Schenkelhals (unterteilt in „nicht entzündlich“ und „entzündlich-rheumatische Erkrankung“ = „Grunderkrankung“)

| QUS T-Score | | DEXA- Schenkelhals Osteoporose? | | |
|----------------------------------|--------------------|------------------------------------|--------|---------|
| Osteoporose: NEIN Erkrankung: | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| „Nicht entzündlich“ | Anzahl | 10 | 38 | 48 |
| | % von Erkr. | 20,8 % | 79,2 % | 100,0 % |
| „Grunderkrankung“ | Anzahl | 16 | 79 | 95 |
| | % von Erkr. | 16,8 % | 83,2 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 26 | 117 | 143 |
| | % von Erkr. | 18,2 % | 81,8 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde Fishers exakter Test.

Die Fragestellung lautete, ob zwischen beiden Gruppen Unterschiede bestehen, wenn man als Ausgangspunkt eine negative QUS-Messung nimmt. **Signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden** ($p = 0,647$).

21) Unterteilung der Patienten, die sowohl in QUS als auch bei DXA-LWS gleich klassifiziert wurden (unterteilt in „nicht entzündlich“ und „entzündlich-rheumatische Erkrankung“ = „Grunderkrankung“)

| | | Gleiche Diagnose bei DEXA-LWS- T-Score und QUS-T-Score | | |
|---------------------|--------------------|---|--------|---------|
| Erkrankung: | Statistik | Ja | Nein | Gesamt |
| „Nicht entzündlich“ | Anzahl | 54 | 10 | 64 |
| | % von Erkr. | 84,4 % | 15,6 % | 100,0 % |
| „Grunderkrankung“ | Anzahl | 111 | 41 | 152 |
| | % von Erkr. | 73,0 % | 27,0 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 165 | 51 | 216 |
| | % von Erkr. | 76,4 % | 23,6 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde Fishers exakter Test.

Die Fragestellung lautete, ob zwischen beiden Gruppen Unterschiede bestehen, wenn man die Patienten betrachtet, bei denen sowohl bei der QUS-Messung als auch bei DXA-LWS dieselbe Klassifikation gemessen wurde. **Signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden** ($p = 0,081$).

22) Unterteilung der Patienten, die sowohl in QUS als auch bei DEXA-Schenkelhals gleich klassifiziert wurden (unterteilt in „nicht entzündlich“ und „entzündlich-rheumatische Erkrankung“ = „Grunderkrankung“)

| Erkrankung: | Statistik | Gleiche Diagnose bei DEXA-Schenkelhals T-Score und QUS-T-Score | | Gesamt |
|---------------------|------------------|---|---------------|----------------|
| | | Ja | Nein | |
| „Nicht entzündlich“ | Anzahl | 46 | 18 | 64 |
| | % von Erkr. | 71,9 % | 28,1 % | 100,0 % |
| „Grunderkrankung“ | Anzahl | 108 | 41 | 149 |
| | % von Erkr. | 72,5 % | 27,5 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 154 | 59 | 213 |
| | % von QUS | 72,3 % | 27,7 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde Fishers exakter Test.

Die Fragestellung lautete, ob zwischen beiden Gruppen Unterschiede bestehen, wenn man die Patienten betrachtet, bei denen sowohl bei der QUS-Messung als auch bei DEXA-Schenkelhals dieselbe Klassifikation gemessen wurde. **Signifikante Unterschiede konnten nicht festgestellt werden** ($p = 1,000$).

23) Verteilung der verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in den Gruppen der Patienten, die sowohl bei QUS als auch bei DEXA-LWS identisch klassifiziert wurden

| Erkrankung: | Statistik | Gleiche Diagnose bei DEXA-LWS- T-Score und QUS-T-Score | | Gesamt |
|--------------------------|--------------------|---|---------------|----------------|
| | | Ja | Nein | |
| „rheumatoide Arthritis“ | Anzahl | 70 | 28 | 98 |
| | % von Erkr. | 71,4 % | 28,6 % | 100,0 % |
| „Bechterew“ | Anzahl | 17 | 2 | 19 |
| | % von Erkr. | 89,5 % | 10,5 % | 100,0 % |
| „Arthritis psoriatica“ | Anzahl | 11 | 7 | 18 |
| | % von Erkr. | 61,1 % | 38,9 % | 100,0 % |
| „Polymyalgia Rheumatica“ | Anzahl | 7 | 3 | 10 |
| | % von Erkr. | 70,0 % | 30,0 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 105 | 40 | 145 |
| | % von Erkr. | 72,4 % | 27,6 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde der χ^2 -Test mit Monte-Carlo-Simulation.

Zwischen den einzelnen rheumatischen Erkrankungen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,282$).

24) Verteilung der verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in den Gruppen der Patienten, die sowohl bei QUS als auch bei DXA-Schenkelhals identisch klassifiziert wurden

| Erkrankung: | Statistik | Gleiche Diagnose bei DEXA- Schenkelhals T-Score und QUS-T-Score | | |
|--------------------------|--------------------|--|---------------|----------------|
| | | Ja | Nein | Gesamt |
| ,rheumatoide Arthritis' | Anzahl | 67 | 29 | 96 |
| | % von Erkr. | 69,8 % | 30,2 % | 100,0 % |
| ,Bechterew' | Anzahl | 18 | 0 | 18 |
| | % von Erkr. | 100,0 % | 0,0 % | 100,0 % |
| ,Arthritis psoriatica' | Anzahl | 10 | 8 | 18 |
| | % von Erkr. | 55,6 % | 44,4 % | 100,0 % |
| ,Polymyalgia Rheumatica' | Anzahl | 7 | 3 | 10 |
| | % von Erkr. | 70,0 % | 30,0 % | 100,0 % |
| Gesamt | Anzahl | 102 | 40 | 142 |
| | % von Erkr. | 71,8 % | 28,2 % | 100,0 % |

Erläuterung:

Angewandt wurde der χ^2 -Test mit Monte-Carlo-Simulation.

Zwischen den einzelnen rheumatischen Erkrankungen konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,017$).

5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

- Bei dem Vergleich der Meßmethoden DXA und QUS, in dem alle Studienteilnehmer (Patienten und Kontrollgruppe) miteinbezogen wurden, zeigen sich deutliche Unterschiede. Betrachtet man die DXA-Messung als „Goldstandard“, so sind 23,1% der QUS-Messungen im Vergleich zu DXA an der LWS und 41,5% im Vergleich zu DXA am Schenkelhals falsch negativ (d.h. eine Osteoporose wird übersehen; s. *Tabelle 1*). Andererseits zeigt die QUS-Messung im Vergleich zur DXA-Messung LWS bei 23% und im Vergleich zur DXA-Messung am Schenkelhals bei ebenfalls 23% ein falsch positives Ergebnis (d.h. eine Osteoporose wird da angezeigt, wo keine Erkrankung besteht; s. *Tabelle 1 + 2*).

Im Vergleich QUS und DXA-LWS werden insgesamt mehr Patienten durch QUS als positiv klassifiziert (73 Patienten QUS, 39 Patienten DXA LWS; s. *Tabelle 1*).

Im Vergleich QUS und DXA-Schenkelhals werden insgesamt etwas mehr Patienten durch QUS als positiv klassifiziert (72 Patienten QUS, 65 Patienten DXA LWS, s. *Tabelle 2*).

- Eine Übereinstimmung findet sich zwischen QUS-Messung und DXA-LWS für die Diagnose einer Osteoporose bei 76,9% der Patienten. Beim Ausschluss der Diagnose Osteoporose findet sich für 77% zwischen beiden Methoden eine Übereinstimmung. Insgesamt liegt die Quote der gleich eingestuft Patienten bei 77% (s. *Tabelle 1*).

-
- Eine Übereinstimmung findet sich zwischen QUS-Messung und DXA-Schenkelhals für die Diagnose einer Osteoporose bei 58,5% der Patienten. Beim Ausschluss der Diagnose Osteoporose findet sich für 78,3% zwischen beiden Methoden eine Übereinstimmung. Insgesamt ist die Quote der gleich eingestuften Patienten 72,5% (s. *Tabelle 2*).
 - Unterteilt man alle Studienteilnehmer in die zwei Gruppen „Personen ohne entzündlich-rheumatische Erkrankungen“ und „Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen“ und beurteilt nun, ob für diese Gruppen Unterschiede zwischen QUS und DXA-LWS bzw. DXA-Schenkelhals existieren, so findet man signifikante Unterschiede beim Vergleich QUS mit DXA-LWS: Die Quote der von beiden Meßmethoden als negativ eingestuften Patienten ist in der Gruppe der „Personen ohne entzündlich-rheumatischen Erkrankungen“ mit 88% höher als in der Gruppe der „Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen“ (71,9%, s. *Tabelle 4*). Für alle anderen Gruppen bestehen hier keine signifikanten Unterschiede (s. *Tabelle 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 19, 20*).
 - Wenn man nun die Gruppe der Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in Untergruppen mit den jeweils einzelnen Krankheitsbildern aufteilt, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Gruppe der Patienten, die im QUS-Verfahren als positiv klassifiziert wurden im Vergleich zur DXA-Messung am Schenkelhals: Bei der Diagnose einer Arthritis psoriatica ist die Quote mit 0 Patienten für QUS niedriger als für die anderen bewerteten Grunderkrankungen (s. *Tabelle 17*). Ebenfalls für die Patienten mit Arthritis psoriatica zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei den Patienten, bei denen über die DXA-Messung am Schenkelhals eine Osteoporose diagnostiziert wurde im Vergleich zu QUS: Auch hier ist die Gruppe der Patienten mit Arthritis psoriatica mit 58,5% kleiner als die Quote bei den anderen Erkrankungen (s. *Tabelle 14*). Für die übrigen Gruppen bestehen keine signifikanten Unterschiede (s. *Tabelle 11, 12, 13, 15, 16, 18*).
 - Betrachtet man nun die Patienten, die von beiden Verfahren (entweder QUS und DXA-LWS oder QUS und DXA-Schenkelhals) identisch klassifiziert wurden, so zeigen sich signifikante Unterschiede für die Patienten mit der Grunddiagnose „Bechterew“: Die Quote der von DXA-Schenkelhals und QUS als positiv klassifizierten Patienten liegt mit 100% höher als bei den anderen miterfassten Grunderkrankungen (s. *Tabelle 24*). Bei allen anderen Patienten mit identischer Klassifizierung bestehen keine signifikanten Unterschiede (s. *Tabelle 21, 22, 23*).

6 Diskussion

6.1 Untersuchungen zur Knochendichte bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

a) Rheumatoide Arthritis (RA)

Die Arbeitsgruppe um Orstavik et al. (2003) bestätigte in ihren Untersuchungen, dass bei Patienten mit einer RA Kortikoide einen evidenten Risikofaktor sowohl für das Auftreten einer Osteoporose als auch damit verknüpfter Wirbelkörperfrakturen darstellen. Ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität und Wirbelfrakturen konnte bei den hier untersuchten 229 Studienteilnehmern nicht eindeutig festgestellt werden. In der „Oslo-Truro-Amsterdam-Studie (OSTRA)“ wurde dagegen 2003 an insgesamt 150 Patientinnen festgestellt, dass Assoziationen zwischen radiologischem Fortschreiten einer RA und Knochendichteverlust sowie Wirbelfrakturen bestehen (Lodder et al. 2003). Bei weiteren Untersuchungen wurde von derselben Arbeitsgruppe festgestellt, dass die Diagnose einer RA unabhängig von tatsächlicher Knochendichte oder Kortikoidmedikation mit einer erhöhten Anzahl von Wirbelkörperfrakturen verknüpft ist (Orstavik et al. 2004).

Im Rahmen einer an 373 Patienten durchgeführten Studie stellten Lodder et al. fest, dass bei Patienten mit niedriger bis mittlerer Krankheitsaktivität eine Assoziation zwischen den radiologischen Schäden im Rahmen der RA und einer niedrigen Knochendichte vor allem im Hüftbereich besteht (Lodder et al. 2004).

In einer prospektiven Studie an 51 Patienten mit Spätform einer RA bzw. einer Polymyalgia rheumatica waren bereits 6-7 Monate nach Diagnosestellung bei 31% der Patienten neben veränderten Knochenstoffwechselfparametern auch verminderte Knochendichten zu finden (Lange et al. 2000).

Frediani et al. (2004) zeigten in einer an 31 Patientinnen mit RA durchgeführten Untersuchung, dass eine Kortikoidpulstherapie verglichen mit einer kontinuierlichen oralen Kortikoidtherapie einen positiven Effekt auf die Knochendichte hat (wobei sich die Knochenstoffwechselfparametern bei beiden Gruppen nicht unterschieden).

Über den Effekt von Methotrexat auf die Knochendichte existieren in den letzten Jahren mehrere Studien. In einer Multicenterstudie wurden 246 Patientinnen mit RA, die Methotrexat einnahmen mit 485 Patientinnen ohne Methotrexat verglichen. Hier konnte letztendlich nur nachgewiesen werden, dass niedrigdosiertes Methotrexat (7,5 mg wöchentlich) keinen negativen Einfluss auf die Knochendichte hatte (di Munno et al. 2004). Dieselben Ergebnisse zeigte auch eine mit 64 Patientinnen und derselben Methotrexatdosis durchgeführte Studie (Tascioglu et al. 2003). Bei Ratten mit einer adjuvanten Arthritis konnte durch Methotrexat ein Knochenverlust aufgehalten werden (Morgan et al. 2004). Taukumova et al. (2004) untersuchten den Effekt verschiedener

Basistherapeutika auf die Knochendichte bei Patienten mit RA (n = 109) . Es zeigte sich für alle beobachteten Substanzen (Methotrexat, Sulfasalazin und intramuskulär verabreichtes Gold) ein hemmender Effekt auf den Knochenabbau. Eine Kombinationstherapie von Basistherapeutikum plus Kortikoide hatte keinen negativen Effekt für die Entstehung einer Osteoporose.

An 26 Patienten mit einer RA wurde der Effekt einer Anti-TNF-Antikörpertherapie auf die Knochendichte untersucht, dabei zeigte sich bereits nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung der Knochendichte sowohl am Schenkelhals als auch axial - wahrscheinlich bedingt durch einen „uncoupling effect“ der Knochenzellen (Lange et al. 2005). In einer an 62 mit Infliximab behandelten RA-Patienten durchgeführten Studie zeigten sich keine signifikante Veränderungen der Knochendichte innerhalb eines Jahres – hier schien durch die Therapie zumindest ein weiterer Knochenschwund vermieden zu werden (Vis et al. 2004).

b) ankylosierende Spondylitis (ASP)

Bereits die Erstbeschreiber des Krankheitsbildes hatten anhand pathologisch-anatomischer Studien Kenntnisse über die Stammskelettosteoporose bei der ankylosierenden Spondylitis (Fagge 1877, Marie et al. 1906). Bis heute ist die Osteoporose als Komplikation der ankylosierenden Spondylitis selbst den behandelnden Rheumatologen oft nicht bewusst - bei einer Befragung britischer Rheumatologen gaben nur 31,6% an, dass sie bei ASP-Patienten routinemäßig eine Knochendichtemessung veranlassen. Die meisten der Befragten würden ihre ASP-Patienten mit Osteoporose auch identisch zu Patientinnen mit einer postmenopausalen Osteoporose behandeln (Bessant et al. 2003).

Die spinale Osteoporose im Rahmen einer ankylosierenden Spondylitis wurde ursprünglich auf eine mit der Erkrankung verknüpfte Immobilisation zurückgeführt. Diese Ansicht änderte sich mit den Resultaten der Arbeitsgruppe um Will (1989), die eine signifikante Osteoporose der LWS und HWS bereits im Frühstadium der Erkrankung (in dem eine Immobilisierung noch keine Rolle spielt) nachwies. Beim Vergleich der Werte mit einem gesunden Kontrollkollektiv konnte ebenfalls eine signifikante Minderung der Knochendichte belegt werden, so dass die Osteoporose im Rahmen des Entzündungsgeschehens interpretiert werden konnte (Will 1990). Die Studiengruppe um Ralston (1990) konnte zusätzlich neben einer verminderten Knochendichte bei Patienten mit ASP auch ein erhöhtes Frakturrisiko aufzeigen. Im Rahmen mehrerer Studien zur Knochendichte bei ASP, die meist an kleineren Kollektiven durchgeführt wurden, zeigten sich ähnliche Ergebnisse (Toussiro et al. 1996, Lanyi et al. 1997, Lee et al. 1997).

Neben einer ausführlichen Betrachtung der Knochenstoffwechselfparameter bei ASP-Patienten wurde auch die mit der Erkrankung verbundene Knochendichteminderung eingehend betrachtet (Lange 2001

+ 2005). Es zeigte sich, dass neben einer axialen Osteoporose auch am peripheren Skelett verminderte Knochendichtewerte nachzuweisen waren. Aufgrund der gewonnenen Resultate der Knochendichtewerte mittels DXA und QCT wurde für Krankheitsstadien mit bereits vorhandenen Ankylosen der Wirbelsäule die Empfehlung ausgesprochen, QCT zu bevorzugen, da ansonsten eher zu hohe Werte gemessen werden. Es fand sich keine Korrelation der Knochendichtewerte mit den parallel ermittelten Entzündungsparametern oder biochemischen Knochenstoffwechselfparametern (die letztendlich als dynamische Parameter nur eine „Momentaufnahme“ der Erkrankung widerspiegeln) (Lange 2001 + 2005). Mit der Fragestellung, welche Knochendichtemessmethode optimal zur Diagnostik bei einer bei einer ASP geeignet ist, beschäftigt sich eine weitere Untersuchung (Lange et al. 2005). Es zeigte sich, dass in der Frühphase (ohne Ankylosen) DXA-Messungen am verlässlichsten sind, bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien mit Verknöcherungen der Wirbelsäule empfiehlt sich – wie bereits 2001 beschrieben - dann eine QCT-Messung, die zwischen trabekulärem und kortikalem Knochen unterscheiden kann. QUS-Messungen wurden bei diesen Untersuchungen nicht miteinbezogen (Lange et al. 2005). Bereits 1994 wurde postuliert, dass wegen der Syndesmophytenbildung bei der ankylosierenden Spondylitis die Messung am proximalen Femur der LWS-Messung überlegen ist (Mulaji et al. 1994).

Auch Franck et al. (2004) untersuchten den Zusammenhang zwischen Knochendichte bei ankylosierender Spondylitis und biochemischen Markern. Es stellte sich heraus, dass ein Knochenverlust im Rahmen der ASP mit einer hohen Krankheitsaktivität sowie typischen biochemischen Veränderungen (niedriges Level an Sexualhormonen und Osteoprotegerin i. S., hohen Werten von Resorptionsparametern wie RANKL) assoziiert ist.

Bei 87 Patienten mit ankylosierender Spondylitis wurde neben der Knochendichte auch das Frakturrisiko untersucht. Es zeigte sich, dass ASP-Patienten mit zunehmender Krankheitsaktivität auch eine signifikant niedrigere Knochendichte am Schenkelhals haben. Im Bereich der LWS nahm die Knochendichte ebenfalls initial ab, um dann mit zunehmendem Krankheitsverlauf wieder anzusteigen (bedingt durch Syndesmophytenbildung). Auch die Anzahl der Wirbelfrakturen nahm mit der Krankheitsaktivität zu (Donnelly et al. 1994). Das Frakturrisiko bei der ASP war auch Thema der Untersuchung von Mitra et al. (2000). Hier zeigte sich 66 Männer mit ASP, dass bei einer milden Verlaufsform das Risiko von Wirbelfrakturen erhöht ist (gleichzeitig entwickelte sich vermehrt eine spinale oder periphere Osteopenie) und mit zunehmender Krankheitsaktivität ansteigt. Es war jedoch keine Korrelation zwischen Knochendichte und Wirbelfrakturen objektivierbar – dies möglicherweise bedingt durch Fehlmessungen in Zusammenhang mit der Syndesmophytenbildung (Mitra et al. 2000). Eine neuere an 73 Patienten durchgeführte Studie bestätigte den Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und zunehmender Osteoporose (Capaci et al. 2003). In einer an einer relativ großen

Kohorte von 6707 Patienten mit ASP durchgeführten aktuellen Untersuchung zeigte sich, dass das Frakturrisiko für diese Patientengruppe signifikant erhöht ist (Mines et al. 2004).

Von Maillefert et al. (2001) wurde eine Arbeit veröffentlicht, in der bei insgesamt 54 Patienten Verlaufskontrollen 2 Jahre nach der ursprünglichen Messung durchgeführt wurden. Es zeigte sich im LWS-Bereich keine Veränderung der Knochendichte, jedoch eine Abnahme am Schenkelhals, die mit der Entzündungsaktivität korrelierte.

In einer Studie an Patienten mit verschiedenen seronegativen Spondyloarthritis (ASP, Arthritis psoriatica sowie reaktive Arthritis) zeigte sich bei allen Erkrankungen eine vermehrte Knochenresorption mit unbalancierten Knochenumsatz (Grisar et al. 2002).

Eine Studie mit 23 eingeschlossenen ASP-Patienten wies nach, dass eine Behandlung mit Infliximab die Knochendichte positiv beeinflusst (Demis et al. 2002). Dies wurde bestätigt durch eine kleine Pilotstudie von Ramos et al. (2004) (10 ASP-Patienten mit Infliximab behandelt) mit einer signifikanten Verbesserung der Knochendichte sowohl axial als auch am Schenkelhals und der Hüfte gesamt (gemessen nach 24 Wochen). Auch hier scheinen die noch geringen Patientenzahlen auf einen therapeutischen Effekt von Biologika auf die Knochendichte bei Patienten mit ASP hinzuweisen (Ramos et al. 2004).

c) Arthritis psoriatica (PSA)

Es existieren nur wenige aktuelle Untersuchungen zu dem Thema Knochendichtemessungen bei der PSA.

Nolla et al. (1999) wiesen in ihrer an 52 Patienten mit PSA (52 Kontrollpersonen) durchgeführten Studie nach, dass eine periphere Arthritis bei Psoriasis nicht mit einem Knochenmasseverlust einhergeht.

In ihrer Studie mit insgesamt 20 Patienten zeigten Millard et al. (2001), dass Patienten mit einer PSA im Vergleich zu Patienten mit einer Psoriasis ohne Arthropathie im LWS-Bereich einen niedrigeren Z-Score haben. Die BMD selbst war jedoch in beiden Gruppen identisch (im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt).

2001 wurde eine Studie von Frediani et al. veröffentlicht, in der 186 Patienten mit einer PSA mit 100 gesunden Personen verglichen wurden. Die BMD war bei den Arthritispatienten signifikant niedriger. Im Rahmen dieser Studie wurden zusätzlich zur DXA-Messung auch QUS-Bestimmungen an der Ferse durchgeführt; diese zeigten vergleichbare Ergebnisse.

Der Effekt von niedrig-dosiertem Methotrexat (7,5 mg/Woche) auf die Knochendichte bei Patienten mit PSA wurde durch Cranney et al. (2001) untersucht. Analog zu den bereits erwähnten Studien bei

der RA konnte auch hier lediglich festgestellt werden, dass sich (im Gegensatz zur hochdosierten Methotrexatgabe in der Onkologie) kein negativer Effekt auf die Knochendichte zeigte.

Bereits 1989 belegen (über Knochenbiopsien durchgeführte) Untersuchungen zur psoriatischen Osteopathie, dass sowohl bei Patienten mit PSA als auch bei Patienten mit Psoriasis ohne Arthropathie eine erhöhte Knochenumsatzrate ohne Verlust an Knochenvolumen besteht (high turnover remodeling) (Hein et al. 1989). Aufgrund weiterer Daten von Hein et al. (1990) wurde postuliert, dass der erhöhte Knochenumsatz das charakteristische Prinzip einer psoriatischen Osteopathie sei. Diese sollte daher genauer als „latente Osteopathie“ bezeichnet werden. Als ätiologischer Faktor wurde ein Vitamin-D-Mangel diskutiert.

d) Lupus erythematoses (SLE)

Dhillon et al. (1990) untersuchten den Effekt von Kortikoiden auf die Knochendichte bei Lupuspatientinnen. Erstaunlicherweise zeigten sich dabei zwischen Patienten, die 10 mg Prednisolon und mehr pro Tag eingenommen hatten und den Patienten, die Kortikoide einnahmen im Hinblick auf die Knochendichte keine Unterschiede.

Eine Arbeit zu Knochendichte und –stoffwechsel bei SLE zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigte, dass bei dieser Patientengruppe - verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe – bereits zu Beginn der Erkrankung die BMD signifikant erniedrigt war. Damit einhergehend war eine erhöhte Ausscheidung von Pyridinolin im Urin, ein Hypoparathyreoidismus sowie eine Abnahme des Serumosteocalcins objektivierbar (Teichmann et al. 1999). Eine vergleichbare Studie über Knochendichte und –stoffwechsel bei Lupus erythematoses ergab eine hohe Inzidenz von Osteopenie und Osteoporosen bei Patientinnen mit SLE (Redlich 2000).

Risikofaktoren für das Entstehen einer Osteoporose bei Lupus erythematoses waren Thema der Arbeit von Lakshminarayanan et al. (2001), bei der 92 Patienten untersucht wurden. Mit einer Minderung der Knochendichte waren in einer unifaktoriellen Analyse signifikant verknüpft: Weiße Rasse, höheres Alter bei Diagnosestellung, höheres Alter bei Durchführung der ersten Knochendichtemessung, längere Krankheitsdauer, höhere kumulative Cortisondosis, bereits eingetretene Organschäden sowie Postmenopause. In der multivarianten Analyse waren als signifikante Risikofaktoren verblieben: Weiße Rasse, Kinderlosigkeit, Postmenopause, höhere kumulative Kortikoiddosis sowie bereits eingetretene Organschäden. Zusätzlich wurde festgestellt, dass Hydroxychloroquin protektiv gegen einen Knochenmasseverlust bei SLE wirkt (Lakshminarayanan et al. 2001).

Bhattoa et al. (2001) untersuchten Knochendichte, biochemische Knochenmarker sowie den Hormonstatus bei 23 Männern mit SLE (verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe, n= 40). Sie fanden keine Korrelation zwischen Knochenmasse und Krankheitsdauer, Kortikoiddosen,

Krankheitsaktivität oder Knochenmarkern. Auch Becker et al. (2001) fanden in ihrer bei 64 Patienten durchgeführten Studie keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität oder –dauer und dem Verlust an Knochenmasse. Das Auftreten einer schweren Osteoporose wird als ungewöhnlich und selten auftretend bei SLE angesehen. In einer weiteren Untersuchung von Bhattoa et al. (2002) bei 79 Patientinnen mit SLE zeigte sich eine verminderte Knochenmasse bei Patientinnen mit einer hohen Krankheitsaktivität sowie einer hohen täglichen Steroiddosis.

Uaratanawong et al. (2003) zeigten an insgesamt 118 Patientinnen, dass die Knochendichte bei den Patientinnen, die mit Kortikoiden behandelt wurden, verringert war. Eine Korrelation zwischen Krankheitsaktivität und Knochendichte konnte auch hier nicht gesehen werden.

In einer vergleichenden follow-up-Studie zwischen Patientinnen mit und ohne Kortikoidtherapie konnte gezeigt werden, dass mit Kortikoiden behandelte Lupuspatientinnen ein erhöhtes Osteoporoserisiko tragen (Boyanov et al. 2003).

Coimbra et al. (2003) fanden in ihrer Studie mit 60 prämenopausalen Patientinnen (Kontrollgruppe n = 64) heraus, dass zwar bei den Lupuspatientinnen die Knochenmasse im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger ist, jedoch kein Zusammenhang mit Kortikoidmedikation oder anderen (nicht genauer benannten) zytotoxischen Medikamenten besteht.

Die in einer Studie mit an 205 Patientinnen gewonnenen Daten ergaben zwei statistisch signifikante Prädiktoren für eine niedrige Knochendichte: Einerseits höheres Alter bei der durchgeführten DXA-Messung, andererseits krankheitsbedingte Organschäden. Sowohl Entzündungsaktivität als auch Kortikoideinnahme konnten nicht als Risikofaktoren für eine Osteoporose herausgefiltert werden (Pineau et al. 2004).

Zwei neuere Untersuchungen zeigten eine Häufung von Osteoporose oder Osteopenie mit gleichzeitigen Frakturen bei Patienten mit SLE (Bultink et al. 2004, Vera-Lastra et al. 2004).

In einer aktuellen Studie an 242 Patienten stellte sich heraus, dass eine Prednisoloneinnahme von mehr als 10 mg tgl. sowie Zugehörigkeit zu einer „nicht-dunkelhäutigen Rasse“ mit einer reduzierten BMD verknüpft waren. Mit einer tatsächlichen Osteoporose waren die Faktoren fortgeschrittenes Alter und Menopause assoziiert. Risikofaktoren für Frakturen waren BMD und höheres Lebensalter. Steroide konnten nicht als unabhängiger Risikofaktor für Frakturen identifiziert werden (Yee et al. 2005).

e) weitere entzündlich-rheumatische Erkrankungen

Über die Knochendichteverhältnisse bei der Polymyalgia rheumatica (PMR) liegen nur wenige Untersuchungen vor. Dolan et al. (1997) zeigten in einer Studie an 50 Patienten, dass die Entzündungsaktivität bei dieser Erkrankung einen stärkeren Einfluss auf die Reduktion der Knochendichte hat als eine niedrig-dosierte Kortikoidgabe. Wenn es möglich ist, die Kortikoidtherapie

zu reduzieren bzw. ganz auszusetzen, kann die Knochendichteminderung im Rahmen der Erkrankung ein nur vorübergehendes Phänomen sein und somit nach einem gewissen Zeitraum wieder rückläufig sein. Pearce et al. (1998) sowie Mateo et al. (1997) beschäftigten sich in ihren Arbeiten vorrangig mit der Kortikoidtherapie im Zusammenhang mit einer PMR. Mateo et al. (1997) beschreiben, dass die Gesamtkortikoidmenge sowie die Dauer der Kortikoidtherapie bestimmende Faktoren für die Knochendichte bei diesen Patienten sind. Eine Osteoporoseprophylaxe wird von Pearce et al. (1998) ab einer Prednisolondosis von 5 mg und mehr tgl. empfohlen.

Mit prognostischen Faktoren der Knochendichte bei der systemischen Sklerodermie beschäftigten sich Sampaio-Barrois et al. (2004) in ihrer an 74 Patientinnen durchgeführten Studie. Als einziger statistisch signifikanter Risikofaktor zeigte sich in dem untersuchten Kollektiv das Erreichen der Menopause - es fand sich kein Zusammenhang zwischen klinischer Ausprägung der Erkrankung, Medikation und Knochendichteminderung. Stamenkovic et al. (2004) sahen bei der von ihnen untersuchten Kohorte von 37 Patientinnen mit Sklerodermie eine statistisch signifikant verminderte Knochendichte. Zusammenhänge wurden hier (im Gegensatz zu der oben erwähnten Untersuchung) mit der Krankheitsdauer und -aktivität sowie mit einer längeren Immobilität und einer frühen Menopause gesehen.

Bei 52 untersuchten Patienten mit einer Wegener'schen Granulomatose konnte keine Verminderung der Knochendichte gefunden werden (Richter et al. 2004).

Bei 31 Patientinnen mit einem Fibromyalgiesyndrom (Kontrollgruppe 31 Personen) zeigten sich keine signifikanten Differenzen der Knochenmasse zur Kontrollgruppe (Jensen et al. 2003).

6.2 Vergleichende Messungen QUS/ DXA

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Studien, die sich mit quantitativen Ultraschallmessungen beschäftigen, publiziert. Hauptthemen waren:

- Festlegung von Diagnosestandards und Überprüfung von Normwerten
- Überprüfung der Kosteneffektivität
- Vergleich mit den bereits „etablierten“ Knochendichtemessverfahren (vorrangig DXA) bei postmenopausaler Osteoporose sowie Knochenstoffwechselstörungen im Rahmen anderer Erkrankungen (z. Bsp. entzündlich-rheumatischer Erkrankungen)

Untersuchungen zur Überprüfung der Normwerte bei quantitativen Ultraschallmessungen

Frost et al. (2000) veröffentlichten eine Arbeit, bei der an 420 gesunden Frauen und 97 postmenopausalen Patientinnen mit Wirbelkörperfrakturen vergleichend Fersenultraschallmessungen

und DXA-Messungen durchgeführt wurden. Es zeigte sich, dass der WHO-Wert von $-2,5$ Standardabweichungen im T-Score, ab welchem in der DXA-Messung die Osteoporose definiert ist, nicht unkritisch für QUS-Messungen übernommen werden kann. In dem hier untersuchten Kollektiv wurde festgestellt, dass die Grenze zu einer Osteoporose bei der QUS-Messung ab einem T-Score von $-1,8$ Standardabweichungen zu ziehen wäre. Auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen wurde von den Autoren ausdrücklich hingewiesen. „Signifikante Unterschiede“ bezüglich der Normwerte zwischen QUS-Messungen und DXA wurden auch von Jorgensen et al. (2001) in dem von ihnen untersuchten Kollektiv von insgesamt 651 Personen festgestellt. Es wurden in dieser Arbeit keine Vorschläge für Normwerte unterbreitet, da diese jeweils abhängig von Untersuchungstechnik und -region waren.

Mit der Frage der „Follow-up“-Untersuchungen und den dazu am besten geeigneten QUS-Parametern beschäftigte sich die Multicenterstudie EPIDOS (Hans et al. 2004, $n = 5898$). Es zeigte sich, dass die „stiffness“ der beste Kurz- und Langzeitprädiktor für Schenkelhalsfrakturen im Rahmen von Ultraschallmessungen darstellt. Mit Hilfe der QUS-Messung kann eine Abschätzung über das Frakturrisiko für ca. 5 Jahre, mit Hilfe der DXA-Messung (Schenkelhals) für ca. 10 Jahre gegeben werden. Krieg et al. (2004) bestätigten in der SEMOF-Studie ($n = 7062$), dass eine QUS-Messung an der Ferse im Gegensatz zu Messungen an den Phalangen einen guten prädiktiven Parameter für das Risiko einer Schenkelhalsfraktur darstellt.

Aktuelle Untersuchungen zur Kosteneffektivität quantitativer Ultraschalluntersuchungen

Erste Untersuchungen über die Kosteneffektivität von QUS-Untersuchungen wurden von Langton et al. (1997) durchgeführt.

In ihrer Arbeit aus dem Jahre 2000 zeigten Sim et al., dass selbst bei der Untersuchung von Risikogruppen (Frauen mit Schenkelhalsfrakturen ohne adäquate Ursache) ein zweistufiges Verfahren mit QUS als Prä-Screening und bei positivem Befund anschließender DXA-Messung keine Kostenersparnis bringt. Im selben Jahr wurde eine Arbeit von Lippuner et al. (2000) veröffentlicht, die im Gegensatz dazu postuliert, dass gerade bei postmenopausalen Frauen mit Risikofaktoren für eine Osteoporose eine vorgeschaltete QUS-Messung aus Kostengründen sinnvoll wäre. Auch Marin et al. (2003) und die Investigatoren der ECOSAP DXA Studiengruppe sehen keine eindeutigen Kostenvorteile eines Screenings mittels QUS und halten die Indikation für diese Untersuchung nur dann für sinnvoll, wenn eine DXA aus anderen Gründen nicht möglich oder erschwert ist.

Über ihre Literaturrecherchen (67 Publikationen berücksichtigt) kamen Aidelsburger et al. (2004) zu folgenden Schlüssen: Bei einem einstufigen Verfahren kostet jeder mit DXA zusätzlich diagnostizierte Fall zusätzlich etwa 1000 Euro. Als Grund hierfür wird das häufigere Vorhandensein falsch positiver

Befunde bei QUS-Messungen mit entsprechender kostenintensiver Medikation und Behandlung genannt. Bei einem zweistufigen Verfahren mit QUS als Screening und nachfolgender DXA-Messung bei pathologischen Befunden wäre eine Kosteneffektivität dann erreicht, wenn die QUS-Untersuchung weniger als 31-51% der DXA-Kosten ausmachen würde. Alle hier berücksichtigten Studien hätten jedoch methodische Schwächen gezeigt, so dass aufgrund der „schwachen Datenlage“ keine abschließende Beurteilung über die Kosteneffektivität der QUS-Untersuchung gegeben werden kann

Vergleichsuntersuchungen QUS/ DXA

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über Vergleichsstudien der Knochendichtemessverfahren QUS und DXA:

| Autor, Jahreszahl | durchgeführte Untersuchung* | Anzahl der Patienten | Ergebnisse |
|--------------------------|---|---|--|
| Hadji et al. 1998 | gesunde Personen / Pat. mit Schenkelhalsfraktur | n = 1133 (1054 gesund, 79 mit Schenkelhalsfraktur) | Gleichwertigkeit beider Verfahren |
| Beckmann et al. 1998 | allgemeiner Vergleich DXA/ QUS | n = 275 (Frauen, „Routinemessung“) | Gleichwertigkeit beider Verfahren |
| Heilmann et al. 1998 | Patientinnen mit Osteopenie, manifester Osteoporose sowie postmenopausale Frauen (Querschnittsstudie) | ? (n nicht angegeben) | relativ niedrige Korrelationen mit Werten zwischen 0,3 und 0,5 (noch im signifikanten Bereich)**. |
| Taaffe et al. 1999 | Vergleich QUS/ DXA bei jungen Frauen, die Sport treiben | n = 19 junge Frauen, die regelmässig Sport treiben; 23 Kontrollpersonen | Gleichwertigkeit beider Verfahren, in der Gruppe der sporttreibenden Frauen ist bei beiden Messungen die Knochendichte höher |
| Tromp et al. 1999 | Vergleich QUS/ DXA ; mit QUS wurden untersucht Calcaneus und Tibia | n = 109 (Alter 65-87) | Beeinflussung der QUS-Ergebnisse durch das Körpergewicht- nach entsprechender Korrektur Gleichwertigkeit beider Verfahren |
| Hamanaka et al. 1999 | Vergleich QUS/ DXA in Hinblick auf das Auftreten von Wirbelkörperfrakturen | n = 260; postmenopausale Frauen; 3 Gruppen: keine Fraktur/ eine Fraktur/ zwei oder mehr Frakturen | im Wesentlichen Gleichwertigkeit der Verfahren; mittels DXA an LWS kann eine frühe Osteoporose besser erkannt werden |
| He et al. 2000 | Vergleich QUS/ DXA in Hinblick auf das Auftreten von Schenkelhalsfrakturen | n = 33 postmenopausale Frauen; Kontrollgruppe 35 gesunde Frauen | Gleichwertigkeit beider Verfahren |
| Langton et al. 2000 | allgemeiner Vergleich von QUS/ DXA | n = 91 Frauen | Gleichwertigkeit beider Verfahren |

| | | | |
|----------------------|---|--|---|
| Kim et al. 2001 | allgemeiner Vergleich von QUS/ DXA, Hauptfragestellung: Ist das QUS-Verfahren als allgemeine Screeningmethode geeignet? | n = 106 Personen , die aus einer Gruppe von 1827 gescreenten Personen randomisiert wurden | Gleichwertigkeit beider Verfahren; QUS als Screeningmethode geeignet |
| Ekman et al. 2001 | Vergleich DXA mit QUS-Messungen an verschiedenen Lokalisationen | n = 87 postmenopausale Frauen, Kontrollgruppe 195 Frauen | QUS-Messungen an den Phalangen nicht zur Diskriminierung von Risikopatienten für Schenkelhalsfrakturen geeignet; DXA und QUS- Messung am Calcaneus gleichwertig |
| Frost et al. 2001 | Bringt eine Kombination DXA und QUS eine bessere Aussage bzgl. Frakturrisiko als die Methoden für sich alleine ? | n = 154 postmenopausale Patientinnen mit osteopor. Frakturen / Kontrollgruppe n = 221 Frauen | eine Kombination der Methoden bringt keine zusätzlichen Aussagen |
| Sorensen et al. 2001 | Vergleich DXA/ QUS bei postmenopausalen Frauen, die mit Östrogen behandelt werden | n = ? (postmenopausale Frauen, n nicht angegeben) | wie DXA kann auch die QUS-Messung Unterschiede zwischen der Gruppe der medikamentös behandelten und der unbehandelten feststellen, wobei die Sensitivität der QUS-Messung jedoch geringer ist. |
| Dubois et al. 2001 | Vergleich QUS/ DXA bei prä-/ postmenopausalen Frauen | n = 217 Frauen | signifikant niedrigere Korrelationskoeffizienten zwischen DXA und QUS wurden bei prä- im Vergleich zu postmenopausalen Frauen gefunden. Bei beiden Gruppen erscheint QUS nicht als Ersatz für DXA geeignet. |
| Cetin et al. 2001 | Vergleich QUS/ DXA bei Männern/Frauen mit Osteopenie/ Osteoporose | n = 123 (39 Frauen, 84 Männer) | DXA- und QUS-Parameter waren zwar korreliert, jedoch reichten Sensitivität und Spezifität der QUS-Messung nicht aus, um QUS als Alternative für DXA zu empfehlen |
| Boianov et al. 2002 | allgemeiner Vergleich QUS/ DXA | n = 100 postmenopausale Frauen | Gleichwertigkeit beider Verfahren |
| Frost et al. 2002 | Vergleich QUS/ DXA in Hinblick auf das Frakturrisiko für andere Regionen als Schenkelhals/ Wirbelsäule | n = 342 postmenopausale Frauen, davon 240 ohne Risikofaktoren, 102 mit Frakturen | beide Verfahren gleichwertig bei der Voraussage des Frakturrisikos |
| Hartl et al. 2002 | Vergleich QUS/ DXA bzgl. Wirbelkörperfraktur-risiko (Basel Osteoporosestudie) | n = 500 postmenopausale Frauen; 50 prämenopausale Frauen als Kontrollgruppe | beide Messverfahren vergleichbar; die T-Scorewerte bei QUS-Messungen sollten im Vergleich zu DXA höher angesetzt werden |
| Pinheiro et al. 2002 | Vergleich QUS/ DXA bei Frauen mit osteoporotischen Frakturen | n = 275 postmenopausale Frauen, davon 122 mit Frakturen | QUS/DXA gleichwertig bei der Diskriminierung der beiden Gruppen Frauen mit Frakturen/ohne Frakturen (QUS scheint sogar etwas besser zu sein); eine Kombination der Methoden bringt keine Vorteile |

| | | | |
|------------------------|---|--|--|
| Lochmüller et al. 2003 | Vergleich QUS/ DXA/ QCT bzgl. Voraussage Frakturrisiko | n = 126 (postmortale Untersuchung) | QUS signifikant geringere Assoziation zu beobachteten Frakturen als die anderen Methoden- daher sollten Aussagen zum Frakturrisiko entweder auf DXA- oder QCT-Messungen begründet sein; durch QUS keine zusätzlichen Informationen über mechanische Eigenschaften der Knochen. |
| Pfister et al. 2003 | Vergleich QUS/ DXA im Hinblick auf Schenkelhalsfrakturen | n = ? (n nicht angegeben) | Verglichen mit DXA nur Sensitivität von 58% und Spezifität von 80% bzgl. Osteoporose oder Osteopenie am Schenkelhals; bei 37% der Frauen wurden über DXA festgestellte abnorme Knochendichtewerte nicht bestätigt |
| Schneider et al. 2004 | Vergleich QUS/ DXA in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen | n = 174 Patientinnen | beide Methoden gleichwertig; bei Kombination waren die Ergebnisse besser als bei Anwendung der Methoden allein |
| Huopio et al. 2004 | Vergleich QUS/ DXA in Bezug auf postmenopausale Frakturen | n = 422 Patientinnen (davon 9,4% prämenopausal) | Beide Methoden gleichwertig bei der Voraussage postmenopausaler Frakturen |
| Panichkul et al. 2004 | allgemeiner Vergleich QUS/ DXA | n = 300 postmenopausale Frauen | QUS deutlich geringere Sensitivität als DXA und daher als Ersatz für DXA nicht geeignet |
| Hernandez et al. 2004 | Vergleich bzgl. osteoporotische Frakturen | n = 5195 Frauen, davon 1042 mit osteoporotischen Frakturen | QUS konnte zwischen der Population mit und ohne Fraktur unterscheiden und ist daher „ein nützliches Instrument, um das Frakturrisiko einzuschätzen“ |

*= sofern nicht anders aufgeführt, sind die QUS-Messungen am Calcaneus durchgeführt worden

**= dies wird von den Autoren darauf zurückgeführt, dass bei QUS strukturelle Defekte, bei DXA der Mineralsalzgehalt des Knochens gemessen werden.

Durch Krieg et al. (2004) wurde an 7062 postmenopausalen Frauen untersucht, welche Messmethoden geeignet sind, das Frakturrisiko vorauszusagen (SEMOF-Studie). Getestet wurden QUS (Calcaneus), pDXA, pQCT und DXA am Schenkelhals. Es fanden sich zwischen QUS, pQCT, pDXA und DXA nur geringe Unterschiede, so dass „jede dieser Techniken zur Erfassung des Frakturrisikos und auch zum Screening eingesetzt werden“ könnte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass weiterhin noch keine abschließende Klarheit über den Einsatz der QUS-Messung bei der postmenopausalen Osteoporose besteht. Eine große Anzahl der Autoren ist der Auffassung, dass die quantitativen Ultraschallmessungen in Bezug auf das allgemeinen Osteoporosescreeing sowie die prädiktive Aussage für osteoporotische Frakturen der DXA-Messung gleichzustellen ist. Der kostengünstige Einsatz macht QUS-Messungen gerade für Screeninguntersuchungen verlockend. Bei einer Kombination von QUS und DXA wird von mehreren

Untersuchern kein zusätzlicher Vorteil gesehen. Mehrfach hervorgehoben wird, dass bei der QUS-Untersuchung die Normwerte nicht endgültig definiert sind und eventuell von den bisherigen WHO-Kriterien abweichen. Immer wieder wird auch eine deutlich geringere Sensitivität – verbunden mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, eine Knochenstoffwechselstörung vor allem in der Frühphase zu übersehen – betont. Umstritten ist auch die Antwort auf die Frage, inwieweit das Frakturrisiko über QUS-Messungen vorhergesagt werden kann.

Zum Thema Vergleich QUS / DXA bei Männern wurde eine Studie von Adler et al. (2001) veröffentlicht. Bei einer Gruppe von 185 untersuchten Männern stellten sie fest, dass die QUS-Messungen in dem von ihnen untersuchten Kollektiv keine ausreichend hohe Sensitivität oder Spezifität aufwiesen. Mulleman et al. (2002) verglichen ebenfalls DXA und QUS-Messungen bei Männern (66 Patienten mit Osteoporose, Kontrollgruppe 35 Personen). Es zeigte sich für QUS eine im Vergleich zu DXA geringere Sensitivität. Sie schlossen daraus, dass noch weitere Untersuchungen erforderlich sind, bevor man QUS zur Knochendichtediagnostik bei Männern empfehlen kann. Gonelli et al. (2004) fanden in ihrer Studie (n = 401 Männer, davon 133 mit osteoporotischen Frakturen), dass bei dem Vergleich QUS / DXA speziell bei Männern die DXA-Messung am Schenkelhals die beste Möglichkeit bietet, Risikopatienten für eine Fraktur herauszufiltern. Betrachtet man allein die QUS-Messung, so ist die „stiffness“ der verlässlichste Parameter

280 Kinder zwischen 11-16 Jahren wurden von Sundberg et al. (1998) vergleichend untersucht. Hier unterschieden sich die Ergebnisse der QUS-Messung deutlich von den röntgengestützten Untersuchungen (DXA und SXA).

Folgende vergleichende Untersuchungen zwischen QUS und DXA bei bestimmten Krankheitsbildern wurden unter anderem in den letzten Jahren veröffentlicht:

- **Dialysepatienten:** Taal et al. (1999) untersuchten 88 Patienten und stellten fest, dass bei ihren Dialysepatienten DXA und QUS zwar korrelierten, jedoch durch QUS viele Patienten falsch positiv befundet werden - sie empfehlen daher bei positiver QUS-Messung die Durchführung einer anschließenden DXA-Messung. An 39 Dialysepatienten untersuchten Arici et al. (2000) die Knochendichte mittels QUS und DXA - es zeigte sich mit einem Koeffizienten von 0,32-0,53 eine - wenn auch nicht hochsignifikante - Korrelation zwischen beiden Messmethoden. Peretz et al. (2000) führten eine Studie bei 30 Dialysepatienten (und 34 Kontrollpersonen) durch. Ziel war es, herauszufinden, ob QUS auch Knochenstrukturveränderungen im Rahmen der renalen Osteodystrophie aufzeigen kann. Diese Frage konnte letztendlich nicht vollständig beantwortet werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen DXA und QUS. Im Anschluss an Nierentransplantationen fanden Kovac et al. (2003) bei 46 Patienten, dass die

QUS-Messung Knochendichteveränderungen weniger empfindlich nachweist als die DXA-Messung. Sie kann daher nach Meinung der Autoren kein Ersatz für eine DXA-Messung sein. Ter Meulen et al. (2005) untersuchten Patienten nach Nierentransplantation und stellten fest, dass in der DXA-Messung die Knochendichte stabil blieb bzw. sich verbesserte, während in der QUS-Messung eine Abnahme der Parameter zu sehen war. Dies wurde auf eine konstant anhaltende Veränderung der Knochenstruktur aufgrund der vorbestehenden renalen Osteodystrophie zurückgeführt.

- **Anorexia nervosa:** Ein Vergleich beider Messungen bei 20 Patientinnen mit Anorexia nervosa zeigte keine signifikanten Unterschiede (Resch et al. 2000).
- **Rett-Syndrom:** Bei den 82 untersuchten Patientinnen zeigte sich kein Unterschied zwischen den einzelnen Messmethoden (Cepollaro et al. 2001).
- **Diabetes mellitus Typ II:** Die Untersuchung wurde an 95 Diabetikerinnen durchgeführt. Endpunkt war die Einschätzung des Frakturrisikos. Es stellte sich heraus, dass die QUS-Messung bei dieser Patientengruppe nicht zur Einschätzung des Frakturrisikos geeignet war (Schober et al. 2005).

Eine Langzeituntersuchung bei Frauen, die über 4 Jahre eine Hormonersatztherapie bekommen hatten (n= 30), wurde von Sahota et al. (2000) veröffentlicht. Es zeigte sich, dass eine DXA-Messung der LWS Veränderungen besser nachweisen kann und eine höhere Langzeitpräzision besitzt. In einer Langzeitvergleichsuntersuchung bei mit Alendronat behandelten Patienten (über 4 Jahre), zeigten Gonnelli et al. (2002), dass beide Methoden im Hinblick auf ihre Sensitivität als fast gleichwertig einzuordnen sind.

Vergleichende Messungen bei rheumatischen Erkrankungen

Die primäre Fragestellung einer Untersuchung von Lernbass et al. (2002) war, welchen Einfluss eine Kortikoidtherapie sowie die Entzündungsaktivität auf die Knochenmasse einer Gruppe von Patienten mit rheumatoider Arthritis (n=22) sowie mit Lupus erythematosus (n=18) habe. Untersucht wurden dabei parallel DXA und QUS. Es zeigte sich, dass die QUS-Werte in der Patientengruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe waren, wobei jedoch die Kortikoiddosis keinen Einfluss auf diese Parameter hatte. Die Krankheitsaktivität (dokumentiert durch BSG und CRP) wurde über die SOS als einzigen Knochendichteparameter reflektiert, sowohl BUA als auch DXA-Messungen konnten die Aktivität nicht abbilden. Wakefield et al. (2004) beschrieben in einem Artikel über neue bildgebende Verfahren bei Arthritiden, dass die QUS-Messung in der Zukunft wahrscheinlich auch in diesem Bereich eine zunehmend wichtigere Rolle spielen werde.

Vergleichende Messungen QUS/ DXA bei rheumatoider Arthritis (RA)

Martin et al. (1997) untersuchten 46 Frauen mit rheumatoider Arthritis (Kontrollgruppe n = 29) und stellten fest, dass eine signifikante Reduktion der Knochendichte an folgenden Lokalisationen auftrat: Schenkelhals (DXA), Calcaneus (QUS) sowie Radius (trabekulärer Knochen, gemessen mit QUS). Keine Verringerung der Knochendichte war axial (DXA) sowie am Radius (Kortikalis) festzustellen. Vor allem die Krankheitsaktivität sowie körperliche Bewegung hatten einen Einfluss auf die Knochenmasse. Ein direkter Vergleich QUS/DXA wurde nicht durchgeführt. 83 Patienten mit RA wurden von Leszczynski et al. (2000) untersucht, sie fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den QUS- und DXA-Messergebnissen.

Einen Zusammenhang zwischen einer Verbesserung der Knochenqualität (gemessen über SOS, BUA und „stiffness“ mit QUS), einer Zunahme der Knochendichte im Schenkelhalsbereich (gemessen über DXA) und der Stärke der Quadrizepsmuskulatur nach körperlicher Bewegung wurde von Madson et al. (2002) festgestellt. Auch hier erfolgte kein direkter Vergleich zwischen QUS und DXA.

115 Patienten mit RA (Kontrollgruppe n = 115) wurden in eine Vergleichsstudie miteinbezogen. Es stellte sich heraus, dass QUS-Parameter besser mit krankheitsspezifischen Parametern wie z. Bsp. Entzündungsaktivität korrelierten als die DXA-Ergebnisse. Bei Einzelmessungen zeigten sich jedoch gehäuft Fehlmessungen (Haugeberg et al. 2003). Von derselben Arbeitsgruppe wurde 2004 ein Artikel veröffentlicht, der sich mit der Fragestellung beschäftigte, inwieweit DXA und QUS bei Patienten mit RA zwischen Patienten mit und ohne Wirbelkörperfrakturen diskriminieren können. Zwischen beiden Messmethoden zeigte sich kein signifikanter Unterschied (wobei beiden Methoden bei Patienten, die Kortikoide einnahmen, eine Diskriminierung zwischen der Gruppe mit und der ohne Frakturen nicht gelang) (Orstavik et al. 2004).

Vergleichende Messungen QUS/ DXA bei ankylosierender Spondylitis (ASP)

Von Toussiro et al. (2001) wurden 71 Patienten mit ASP (Kontrolle n = 71) untersucht. Sie fanden keine Beziehung zwischen Krankheitsaktivität und Knochendichte. Allein die DXA-gemessene Knochendichte am Schenkelhals korrelierte mit der Krankheitsdauer. Die QUS-Werte wurden durch das Vorhandensein von Fersenschmerzen nicht beeinflusst. Insgesamt hatten die Patienten mit ASP einen vermehrten Knochenverlust. Die QUS-Messung brachte gegenüber den DXA-Ergebnissen keine zusätzlichen Informationen (z. Bsp. in Bezug auf die Mikroarchitektur des Knochens).

In einer an 66 Patientinnen mit ASP durchgeführten Studie zeigte sich keine Korrelation zwischen QUS-Messung und der durch DXA gemessenen Knochendichte. Es fanden sich zusätzlich keine signifikanten Korrelationen zwischen der Knochendichte und Krankheitsdauer oder –aktivität (Speden et al. 2002). Auch Leszczynski et al. (2003) stellten fest, dass eine QUS-Untersuchung der Ferse für

das Osteoporosecreening von Patienten mit ASP nicht aussagekräftig genug sei. Untersucht hatten sie 59 Patienten – es zeigte sich allein eine Assoziation der Erkrankung mit einer Absenkung der Knochendichte im Schenkelhalsbereich (DXA). Im Gegensatz dazu stellten Jansen et al. (2004) fest, dass bei ihrer untersuchten Kohorte von 50 Patienten mit ASP beide Messmethoden beim Herausfiltern von Patienten mit osteoporoseassoziierten Frakturen genau dieselbe Empfindlichkeit hatten und damit die QUS-Untersuchung am Calcaneus eine „vielversprechende neue Screeningmethode für Osteoporose“ darstellen könne.

Vergleichende Messungen QUS/ DXA bei Patienten unter Kortikoidtherapie

Da es unter Kortikoiden zu Veränderungen der Knochenstruktur kommen kann, liegt der Schluss nahe, dass bei diesen Patienten in der QUS-Messung, die neben der Knochendichte ja auch Strukturveränderungen feststellen soll, Unterschiede zur DXA-Messung auftreten. Mit dieser Fragestellung beschäftigte sich die Arbeitsgruppe um Daens (1999). Sie kam bei ihrer an 77 Frauen unter Kortikoidtherapie (Kontrollgruppe n = 100) durchgeführten Studie zu dem Schluss, dass tatsächlich die BUA zusätzliche Information über die Knochenstruktur geben könnte. Es fanden sich signifikante Unterschiede zu der an der LWS gemessenen Knochendichte (DXA) in Abhängigkeit vom Ausmaß der Kortikoidtherapie. Auch Javaid et al. (2001) untersuchten an 118 Patienten (21 Patienten mit regelmäßiger Einnahme von Steroiden, 70 Patienten mit intermittierender Einnahme) mit M. Crohn den Einfluss von Steroiden auf die unterschiedlichen Messverfahren. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen DXA- und QUS- Messungen. 76 Patienten mit RA und „low-dose“-Steroidtherapie (<7,5 mg tgl.) wurden von Sambrook et al. (2001) untersucht. Auch hier fand sich kein eindeutiger Unterschied zwischen den Messungen. Insbesondere zeigte sich kein eindeutiger Hinweis darauf, dass Veränderungen der Knochenstruktur sich in den QUS-Ergebnissen abbilden (Sambrook et al. 2001). Diese Aussage wurde auch durch eine andere Studie bestätigt; hier waren 192 Patienten unter Kortikoidtherapie untersucht worden (Kontrolle n = 192) (Cepollaro et al. 2004).

Weitere vergleichende Messungen QUS/ DXA bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

Angesichts der fehlenden Strahlenbelastung ist gerade bei Kindern der Einsatz von QUS-Messungen naheliegend. Eine von Falcini et al. (2000) veröffentlichte Studie wurde an 53 Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis, 13 Patienten mit SLE sowie 11 Patienten mit juveniler Dermatomyositis durchgeführt. Sie zeigte, dass die QUS-Messung zuverlässig zur Messung der Knochendichte bei Kindern geeignet sei.

Für weitere rheumatologische Erkrankungen liegen zur Zeit keine Vergleichsstudien QUS/DXA vor.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass, ähnlich wie bei der postmenopausalen Osteoporose, der Wert und Einsatz der QUS-Messung bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen umstritten ist. Komplizierend kommt hinzu, dass im Zusammenhang mit diesen Erkrankungen eine Osteoporose oft nicht gleichmäßig verteilt sondern lokalisiert oder mit Schwerpunkt z. Bsp. am Schenkelhals auftritt. Eine alleinige Messung an der Ferse scheint hier in vielen Fällen nicht ausreichend zu sein. Knochenstrukturänderungen können unter Umständen durch die Ultraschallmessung erfasst werden - jedoch ist auch hier die Wertigkeit umstritten.

6.3 Kritische Stellungnahme zu den gewonnenen Resultaten dieser Studie

Die systemische Osteoporose ist eine häufige und aus vielerlei Gründen entstehende Komplikation entzündlich-rheumatischer Erkrankungen.

Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer Osteoporose und der Krankheitsaktivität bei der rheumatoiden Arthritis wurden durch eine Vielzahl an Studien nachgewiesen (unter anderen Lange et al. 2000, Lodder et al. 2003 + 2004, Orstavik et al. 2004,). Inwieweit eine begleitende Kortikoidmedikation hier eine Rolle spielt, ist umstritten (Orstavik et al. 2004, Frediani et al. 2004).

Auch bei der ankylosierenden Spondylitis gilt es als sicher, dass es im Rahmen der Erkrankung zu einer überwiegend axial betonten Osteoporose kommen kann (Will et al. 1989 + 1990, Ralston et al. 1990, Toussirot et al. 1996, Lanyi et al. 1997, Lee et al. 1997, Lange 2001).

Noch ist die Datenlage zur Osteoporose bei der Arthritis psoriatica nicht sehr umfangreich und zum Teil widersprüchlich. Während die einen Untersucher auch hier ein erhöhtes Risiko für eine Osteoporose sehen (Frediani et al. 2001), sahen andere keinen Anhalt für das Auftreten einer solchen Komplikation (Nolla et al. 1999, Millard et al. 2001, Hein et al. 1989).

Studien zum Thema Osteoporose bei Lupus erythematosus wurden häufiger durchgeführt, hier wurde einerseits eine erhöhte Inzidenz der Osteoporose gefunden (unter anderen Teichmann et al. 1999, Redlich et al. 2000), andererseits konnte in mehreren Studien kein eindeutiger Zusammenhang mit der tatsächlichen Krankheitsaktivität festgestellt werden (Bhattoa et al. 2001, Bhattoa et al. 2002, Uaratanawong et al. 2003). Zum Teil wird die Kortikoidmedikation als verantwortlich für das Entstehen einer Osteoporose gesehen (Boyanov et al. 2003). Insgesamt bleibt festzuhalten, dass trotz der Häufigkeit der Untersuchungen in allen entscheidenden Fragen zum Thema Osteoporose bei Lupus erythematosus (vermehrtes Auftreten? Zusammenhang mit Krankheitsaktivität? Einfluss Kortikoide?) keine eindeutige Aussage zu treffen ist.

Vergleichsmessungen zwischen quantitativem Ultraschall und DXA wurden in den letzten Jahren bei Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose oder mit allgemeinen Risikofaktoren für das Auftreten

einer Osteoporose häufig durchgeführt. Es gab verschiedene Endpunkte der Studien (z. Bsp. ein reiner Vergleich der Messdaten oder Vergleiche in Hinblick auf Frakturhäufigkeit bzw. Frakturlokalisation). Wie aus der Übersicht auf Seite 95 - 97 ersichtlich wird, ist der Stellenwert der QUS-Messung noch nicht sicher geklärt. Während eine Gruppe von Untersuchern zu dem Schluss kommt, dass beide Messmethoden in wesentlichen Punkten einander gleichzusetzen sind (u. a. Hadji et al. 1998, Beckmann et al. 1998, Hamanaka et al. 1999, He et al. 2000, Langton et al. 2000, Kim et al. 2001, Ekman et al. 2001, Boianov et al. 2002, Frost et al. 2002, Pinheiro et al. 2002, Schneider et al. 2004, Huopio et al. 2004), sehen andere die QUS-Messung als unterlegen und von deutlich geringerer Aussagekraft (unter anderen Sorensen et al. 2001, Dubois et al. 2001, Lochmüller et al. 2003, Pfister et al. 2003, Panichkul et al. 2004). Eine Kombination beider Methoden z. Bsp. zum Erlangen zusätzlicher Kenntnisse über die Knochenstruktur wird von mehreren Autoren als nicht sinnvoll angesehen (Frost 2001 et al., Pinheiro et al. 2002, Lochmüller et al. 2003). Lediglich Schneider et al. (2004) postulierten, dass eine Kombination bessere Ergebnisse als die jeweiligen Einzelmessungen erbringe. Vergleichsuntersuchungen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen liegen in weitaus geringerer Anzahl vor. Auch hier sind die Ergebnisse uneinheitlich. Nur wenige Untersuchungen führen einen direkten Vergleich beider Methoden bei der rheumatoiden Arthritis durch. Orstavik et al. (2004) sahen keinen signifikanten Unterschied bei dieser Erkrankung. Ähnlich verhält es sich mit der ankylosierenden Spondylitis – auch hier gibt es nur vereinzelte Vergleichsuntersuchungen mit divergierenden Aussagen. Während Leszczynski et al. (2003) und Speden et al. (2002) nur geringe Korrelationen zwischen beiden Messmethoden fanden, priesen Jansen et al. (2004) die QUS-Untersuchung am Calcaneus als „vielversprechend neue Screeningmethode für Osteoporose“ an. Für weitere rheumatologische Erkrankungen liegen nur vereinzelte Ergebnisse vor.

In der durchgeführten Studie wurde bei Patienten mit verschiedenen rheumatologischen Erkrankungen sowie Kontrollpersonen jeweils eine QUS- und eine DXA-Messung durchgeführt. Neben einem allgemeinen Vergleich beider Messmethoden (unabhängig von der rheumatologischen Grunderkrankung) wurde beobachtet, ob für Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen andere Ergebnisse zu erwarten sind. Die dazu bisher veröffentlichte Studienlage ist - wie bereits erwähnt - uneinheitlich und nicht richtungsweisend.

Der Vergleich zwischen QUS und DXA bei allen untersuchten Personen zeigte zum Teil erhebliche Differenzen. Nimmt man die DXA-Messung als „Goldstandard“ (DVO Leitlinien), an dessen Ergebnissen man sich letztendlich auch therapeutisch orientiert, so waren 23,1% der QUS-Messungen im Vergleich zur DXA-Messung an der Wirbelsäule falsch negativ - das heißt, bei circa jedem 5. Patienten wäre eine behandlungsbedürftige Osteoporose übersehen worden! Ähnlich verhielt es sich

mit dem Vergleich QUS zu DXA am Schenkelhals - hier waren 41,5% der Messungen falsch negativ! Ähnliche Unstimmigkeiten zwischen beiden Methoden finden sich auch für die „falsch positiv“ gemessenen Patienten. Im Vergleich zur DXA Lendenwirbelsäule und Schenkelhals wurde bei jeweils 23% der Personen fälschlicherweise eine Osteoporose diagnostiziert. Übereinstimmende Ergebnisse zwischen QUS und DXA LWS fanden sich bei 77% der Patienten, zwischen QUS und DXA Schenkelhals bei 72,5% der Patienten; letztendlich unterschieden sich die Ergebnisse bei circa $\frac{1}{4}$ aller gemessenen Personen!

Die Zusammenschau dieser Ergebnisse zeigt, dass zwar häufig eine Übereinstimmung beider Messmethoden vorliegt, jedoch die hohe Zahl an Patienten, die letztendlich einer Diagnosestellung und damit auch adäquaten Therapie entgehen würden, die QUS-Messung als allgemeine „Screeningmethode“ in Frage stellt. Es ist zu vermuten, dass gerade in der Frühphase der Osteoporose eine hohe Ungenauigkeit dieser Methode vorliegt. Immer wieder wird vorgeschlagen, bei positiven QUS-Messungen eine DXA-Messung folgen zu lassen. Viele Patienten, bei denen die QUS-Messung unauffällige Werte anzeigt, würden damit jedoch einer weiteren Diagnostik entgehen und in Konsequenz ohne eine notwendige Therapie verbleiben. Die hohe Rate an falsch positiven Befunden hingegen führt unter Umständen zu einer nebenwirkungsträchtigen und kostenintensiven antiresorptiven Therapie, die bei diesen Personen nicht indiziert wäre. Zusätzliche DXA-Messungen bei QUS-positiven Personen könnten dies zwar verhindern, würden jedoch die Kosten ebenfalls in die Höhe treiben. Die in unserer Untersuchung festgestellte geringe Spezifität und Sensitivität legt den Schluss nahe, quantitative Ultraschallmessungen bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen als Screeningmethode abzulehnen.

Signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zeigten sich beim Vergleich QUS mit DXA-LWS. Beide Messmethoden beurteilten in der Kontrollgruppe mehr Personen als „negativ“ (d.h. keine Osteoporose) als bei den Patienten mit rheumatischen Erkrankungen (88% zu 71,9%). Bei allen anderen Fragestellungen zeigten sich zwischen den beiden genannten Gruppen keine Unterschiede.

Eine mögliche Erklärung dieses Phänomens besteht in der unterschiedlichen Lokalisation der sekundären Osteoporose im Rahmen entzündlicher Erkrankungen im Vergleich zu einer postmenopausalen Osteoporose. Oft findet sich bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Krankheiten eine Osteoporose primär im Schenkelhalsbereich. Diese würde sowohl über eine DXA-Messung an der LWS als auch eine am Calcaneus durchgeführte QUS-Messung vor allem in der Frühphase übersehen werden.

Signifikante Unterschiede wurden bei Messungen von Patienten mit Arthritis psoriatica sowie einer ankylosierenden Spondylitis gefunden.

Bezüglich der Arthritis psoriatica ist auf die relativ geringen Fallzahlen hinzuweisen. Inwieweit ein Unterschied bestehen bleibt, müsste aufgrund höherer Zahlen an untersuchten Patienten geprüft werden. Für einen Rückschluss auf krankheitsspezifische Eigenheiten fehlen momentan weitere Anhaltspunkte. Auch die um 100 % höhere Quote der sowohl von QUS als auch DXA-Schenkelhals als „positiv“ eingestuften Patienten bei gleichzeitig vorliegender ankylosierender Spondylitis relativiert sich, wenn man die Fallzahl von $n = 18$ betrachtet. Für eine weitere Erklärung dieses Ergebnisses fehlen im Augenblick klinische oder pathogenetische Anhaltspunkte. Auch hier erscheinen weitere Messungen an einer höheren Fallzahl sinnvoll.

Ein genereller Schwachpunkt der Ultraschallmessung am Calcaneus ist die Lokalisation der Messung. Die für die Patienten schwerwiegenden Komplikationen der Osteoporose – allem voran Frakturen – spielen sich hauptsächlich an der Wirbelsäule oder am Oberschenkelhals ab. Die hier existierende Knochenmasse ist klinisch entscheidend. Die Messung am Calcaneus lässt zwar Rückschlüsse darauf zu, man muss sich jedoch vor Augen halten, dass hier an einer Region gemessen wird, die nicht primär eine „Region of interest“ darstellt.

Erschwerend kommt hinzu, dass bei einer Erkrankung wie z. Bsp. der rheumatoiden Arthritis eine gelenknahe, lokalisierte Osteoporose oft bereits im Frühstadium zu erkennen ist und radiologisch auch als „Kollateralzeichen“ zur Diagnosestellung dient. Da immer wieder auch das obere und untere Sprunggelenk in das Entzündungsgeschehen involviert ist, finden wir in dieser Region gehäuft auch gelenknahe Osteoporosen. Diese werden unter Umständen durch eine Ultraschallmessung am Calcaneus erfasst, spielen jedoch für das Entstehen einer generalisierten Osteoporose primär keine Rolle. Die adäquate Therapie stellt hier die Entzündungshemmung und nicht eine antiresorptive Medikation dar. Klinisch entscheidend ist für den Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis meist erst die Beteiligung des Achsenskelettes oder der Oberschenkelregion.

Ein Problem, welches sich sicherlich durch eine höhere Anzahl an Untersuchungen klären lässt, ist die Festlegung der Normwerte bei den Ultraschallmessungen des Knochens. Bisher werden die Werte Z-Score und T-Score bei der Auswertung der QUS-Messung meist direkt von den bereits bestehenden WHO-Kriterien abgeleitet. Mehrere Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass diese Parameter für die Ultraschalluntersuchungen abgeändert und neu validiert werden müssen. In der hier durchgeführten Untersuchung wurden in Anlehnung an die Empfehlung des Geräteherstellers die WHO-Werte zur Diagnose einer Osteoporose übernommen.

Ergänzend zur bereits vorliegenden Untersuchung ist eine Fortsetzung der Vergleichsmessungen zur Auswertung höherer Fallzahlen sinnvoll. Nicht berücksichtigt wurden in dieser Studie die Krankheitsaktivität (z. Bsp. gemessen durch die Parameter geschwollene oder druckschmerzhaft Gelenke, CRP und BSG) sowie die Krankheitsdauer. Auch hier wäre die Durchführung vergleichender Messungen ein interessantes und bisher noch kaum untersuchtes Gebiet. Ein zusätzlicher Vergleich

mit QUS-Messungen der Wirbelsäule dürfte gerade bei Patienten mit einer ankylosierenden Spondylitis neue Erkenntnisse über die Wertigkeit dieser Messmethoden bereiten.

7 Zusammenfassung / Summary

Die Osteoporose stellt eine häufige zusätzliche Erkrankung im Rahmen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen dar. Eine frühzeitige Diagnose und Einleitung einer adäquaten Therapie kann helfen, schwerwiegende Komplikation wie z.Bsp. periphere oder axiale Frakturen zu vermeiden.

Eine in den letzten Jahren mit zunehmender Häufigkeit eingesetzte Methode zur Diagnostik der Osteoporose stellt die quantitative Ultraschallmessung am Calcaneus dar. Einige Studien beschäftigen sich mit dem Vergleich QUS zum bisherigen „Goldstandard“ DXA bei Patientinnen mit einer postmenopausalen Osteoporose. Bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen existieren hierzu noch relativ wenig Daten.

Das Ziel dieser Studie war einerseits ein Vergleich zwischen beiden Messmethoden unabhängig von der jeweiligen Grunderkrankung, andererseits der Vergleich beider Methoden bei einem Kollektiv von Patienten, die an einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung leiden.

Bei dem allgemeinen Vergleich zwischen beiden Methoden waren sowohl die Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen als auch eine Kontrollgruppe mit eingeschlossen. Es zeigte sich eine geringere Sensitivität und Spezifität der QUS-Messung im Vergleich zu den DXA-Ergebnissen, so dass anhand der in dieser Studie erhobenen Datenlage diese Messmethode als generelles Instrument zum „Osteoporosescreeing“ bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, im Vergleich zur postmenopausalen Osteoporose, nicht empfohlen werden kann.

Im Hinblick auf die Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zeigten sich bei zwei Untergruppen signifikante Unterschiede zwischen den Messmethoden, die sich jedoch wahrscheinlich auf relativ geringe Fallzahlen in den einzelnen Untergruppen zurückführen lassen.

Summary

Osteoporosis is a frequent accompanying problem in the scope of inflammatory rheumatoid diseases. Early diagnosis and initiation of an adequate therapy can help avoid severe follow up complications such as peripheral or axial fractures.

In the recent past, the quantitative sonographic assay of the calcaneus has become the increasingly preferred method of diagnosis of osteoporosis. Several studies deal with the comparison of QUS to the established “Gold Standard” DXA in patients with post-menopause osteoporosis. The extent of available data concerning patients with inflammatory rheumatoid disease however is relatively scarce.

The aim of this study was to compare the two existing methods independent of an underlying medical problem in the patient on the one hand, and within a pool of patients suffering under inflammatory rheumatoid disease on the other.

The first comparison encompassed patients with inflammatory rheumatoid disease as well as a non diseased control group.

A lower sensitivity as well as specificity became evident in QUS analysis as compared to the DXA results. Thus, arising from the compiled data, the QUS method can not be recommended as a general osteoporosis screening assay differentiating between inflammatory rheumatoid disease and post menopause osteoporosis.

In regard to patients with inflammatory rheumatoid diseases, two subordinate groups displayed significant differences between the two assay methods. These differences are most likely due to low numbers of observed specific cases in these two subordinate groups.

8 Literaturverzeichnis

Abendroth K. Sensomotorische Regulation der Knochenfunktion. Aktuelle Rheumatologie 2004; 29: 178 – 81

Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D. Intermittent etidronate therapy to prevent kortikosteroid-induced osteoporosis. New England Journal of Medicine 1997; 337: 382 – 7

Adami S, Giannini S, Giorgino R, Isaia G et al. The effect of age, weight and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound: the ESOPO study. Osteoporosis International 2003; 14: 198 – 207

Adler CP. Knochenkrankheiten. Diagnostik makroskopischer, histologischer und radiologischer Strukturveränderungen des Skeletts. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1983

Adler RA, Funkhouser HL, Holt CM. Utility of heel ultrasound bone density in men. Journal of Clinical Densitometry 2001; 4: 225 – 30

Aeschlimann A. Die Osteoporose bei rheumatischen Erkrankungen. In: Seibel MJ, Kraenzlin ME (Hrsg.): Osteoporose - Moderne Diagnostik - therapeutische Konsequenzen für Klinik und Praxis 104 - 6. Karger Verlag, Freiburg, 1995

Aidelsburger P, Hessel F, Wasem J. Cost-effectiveness of quantitative ultrasound as a technique for screening of osteoporotic fracture risk: report on a health technology assessment conducted in 2001. German Medical Science 2004; 2: Doc03

Arici M, Erturk H, Altun B, Usalan C, Ulusoy S, Erdem Y, Sivri A, Yasavul U, Turgan C, Caglar S. Bone mineral density in hemodialysis patients: A comparative study of dual X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. Nephrology Dialysis Transplantation 2000; 15: 1847 – 51

Arzneiverordnungen in der Praxis 2003, 1.Auflage 2003, Hrsg.: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Babaiantz L. Les osteoporoses. Radiological Clinic 1947; 16: 291

Bachmann J, Nöldeke C, Blenk T, Barkmann R, Mönig H, Felsenberg D, Heller M, Glüer C-C. Frakturrate bei steroidinduzierter Osteoporose: Ergebnisse der populationsbasierten PSIO-D Studie. Osteologie 2004; 13 (Suppl. 1): 122 – 123

Barkmann R, Glüer C-C, Heller M. Methoden der in vivo-Ultraschallmeßtechnik am Skelett: Grundlagen und technische Realisierung. Journal für Mineralstoffwechsel 1999; 6: 22 – 7

Bartl R. Osteoporose. Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2001

Bartl R. Osteoporose. Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2004

Bauer DC, Bauer DC, Palermo L, Black D, Cauley JA. Quantitative ultrasound and mortality: A prospective study. *Osteoporosis International* 2002; 13: 606 – 12

Bauer DC, Orwoll ES, Fox KM, Vogt TM, Lane NE, Hochberg MC, et al. Aspirin and NSAID Use in Older Women: Effect on Bone Mineral Density and Fracture Risk. *Journal of Bone and Mineral Research* 1996; 11: 29 –35

Becker A, Fischer R, Scherbaum WA, Schneider M. Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: impact of disease duration and organ damage. *Lupus* 2001; 10: 809 – 14

Beckmann MW, Mohrmann T, Jap D, Tutschek B, Bodden-Heidrich R, Dadze AG, Crombach G. Knochendichtemessung mittels Ultraschalldensitometrie - Ergebnisse einer Pilotstudie. *Zentralblatt für Gynäkologie*; 120: 269 – 274

Bedienungshandbuch Achilles ExpressTM. Produktnummer 65/65. Dokumentation-Version: 9/99B. LUNAR Europe N.V.

Bessant R, Harris C, Keat A. Audit of the diagnosis, assessment, and treatment of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology* 2003; 30: 779 – 82

Bhalla AK, Shenstone B. Bone densitometry measurements in early inflammatory disease. *Baillieres Clinical Rheumatology* 1992; 2: 405 – 14

Bhattoa HP, Kiss E, Bettembuk P, Balogh A. Bone mineral density, biochemical markers of bone turnover, and hormonal status in men with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International* 2001; 21: 97 – 102

Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G, Kiss E. Bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology* 2002; 21: 135 – 41

Black DM et al. Parathyroid hormone and alendronate. *New England Journal of Medicine* 2003; 349: 1207

Boianov M, Temekova N, Popivanov P. Diagnostic value of the ultrasound screening for osteoporosis in postmenopausal women. *Akusherstvo i Ginekologija* 2002; 41: 17 – 22

Boyanov M, Robeva R, Popivanov P. Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology* 2003; 22: 318 – 23

Brand CA, Jolley D, Tellus M, Muirden KD, Wark JD. Risk factors for osteoporosis and fracture in patients attending rheumatology outpatient clinics. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 1999; 29: 197 – 202

Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM. Calcium and vitamin D3 Supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose kortikosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine* 1996; 125: 961 – 968

Budekke E: Pathobiochemie, 2. Auflage, de Gruyter Verlag, Berlin, New York 1983

Bulter RC, Dauce MWJ, Worsfold M, Sharp CA. Bone mineral content in patients with rheumatoid arthritis: relationship to low dose steroid therapy. *British Journal of Rheumatology* 1991; 30: 86 –90

Bultink IEM, Lems WF, Dijkmans BA, Voskuyl AE. High prevalence of vertebral fractures and low bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63 (Suppl. 1): 215

Capaci K, Hepguler S, Argin M, Tas I. Bone mineral density in mild and advanced ankylosing spondylitis. *Yonsei Medical Journal* 2003; 44: 379 - 84

Cepollaro C, Gonnelli S, Bruni D, Pacini S, Martini S, Franci MB, Gennari L, Rossi S, Hayek G, Zapella M, Gennari C. Dual x-ray absorptiometry and bone ultrasonography in patients with Rett syndrome. *Calcified Tissue International* 2001; 69: 259 – 62

Cepollaro C, Gonelli S, Rottoli P, Montagnani A, Caffarelli C, Bruni D, Nikiforakis N, Fossi A, Rossi S, Nuti R. Bone ultrasonography in glukokortikoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis International*; published online 1 October 2004

Cetin A, Ertürk H, Celiker R, Sivri A, Haskelic Z. The role of quantitative ultrasound in predicting osteoporosis defined by dual x-ray absorptiometry. *Rheumatology International* 2001; 20: 55 – 9

Chappard C, Berger G, Roux C et al. Ultrasound measurement on the calcaneus: influence on immersion time and rotation of the foot. *Osteoporosis International* 1997; 9: 318 – 26

Chappard C, Camus E, Lefebvre F et al. Evaluation of error bounds on calcaneal speed of sound caused by surrounding soft tissue. *Journal of Clinical Densitometry* 2000; 3: 121 – 31

Coimbra IB, Costallat LT. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus and its relation to age at disease onset, plasmatic estradiol and immunosuppressive therapy. *Joint, Bone, Spine: Revue du Rhumatisme* 2003; 70: 40 – 5

Compston JE. Osteoporosis. *Clinical Endocrinology* 1990; 33: 653 – 8

Cooper C, Wockham C. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. In Christiansen C & Overgaars K (eds) *Osteoporosis*, pp 1578 - 79, Denmark: Handelstrykkeriet Aalborg, 1990

Cortet B, Boutry N, Dubois P, Legroux-Gerot I, Cotton A, Marchandise X. Does quantitative ultrasound of bone reflect more bone mineral density than bone microarchitecture? *Calcified Tissue International* 2003; 74: 60 – 7

Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA, Ooi DS, Kanigsberg ND, Kraag GR, Smith CD. The effect of low dose methotrexate on bone density. *The Journal of Rheumatology* 2001; 29: 2395 – 99

Culey JA, Thomson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporosis International* 2000; 11: 556 – 61

Cutuolo M, Balleari F, Giusti M, Monachesi L, Travaglia P, Accardo C. Sex hormones in women suffering from rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 1986; 13: 1019 – 22

Daens S, Peret A, de Maertalaer V, Moris M, Bergmann P. Efficiency of quantitative ultrasound measurements as compared with dual x-ray absorptiometry in the assessment of kortikosteroid-induced bone impairment. *Osteoporosis International* 1999; 10: 278 – 83

Dambacher MA. *Praktische Osteologie*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1982

Damilakis JE, Dretakis E, Goutsoyannis NC. Ultrasound attenuation of the calcaneus in the female population: normative data. *Calcified Tissue International* 1992; 51: 180 – 83

Dayer JM, De Rochemonteix B, Burrus B, Demezuk S, Dinarello CA. Human recombinant interleukin 1 stimulates collagenase and prostaglandin E3 production by human synovial cells. *Journal of Clinical Investigation* 1986; 77: 645 – 8

Demis E, Roux C, Breban M, Dougados M. Infliximab in spondylarthropathy- influence on bone density. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2002; 20 (Suppl. 1): 185 – 6

Dhillon VB, Davies MC, Hall ML, Round JM, Ell PJ, Jacobs HS, Snaith ML, Isenberg DA. Assessment of the effect of oral kortikosteroids on bone mineral density in systemic lupus erythematosus: a preliminary study with dual energy x ray absorptiometry. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1990; 49: 624 – 6

di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, Bianchi G, Minisola G, Muratore M, la Corte R, di Matteo L, Canesi B, Caminiti M, Brogгинi M, Adami S. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: result from a multi-center cross-sectional study. *The Journal of Rheumatology* 2004; 31: 1305 – 9

Dolan AL, Moniz C, Dasgupta B, Li F, Mackintosh C, Todd P, Corrigan V, Panayi GS. Effects of inflammation and treatment on bone turnover and bone mass in polymyalgia rheumatica. *Arthritis and Rheumatism* 1997; 40: 2022 – 29

Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, McCloskey EV, Spector TD. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1994; 53: 117 – 21

Dörner K. *Klinische Chemie und Hämatologie*. Enke Verlag, Stuttgart, 1999

Dubois EF, van den Bergh JP, Smals AG, van den Meerendonk CW, Zwinderman AH, Schweitzer DH. Comparison of quantitative ultrasound parameters with dual x-ray absorptiometry in pre- and postmenopausal women. *The Netherlands Journal of Medicine*; 58: 62 – 70

Ekman A, Michelsson K, Petren-Mallmin M, Ljunghali S, Mallmin A. DXA of the hip and heel ultrasound but not densitometry of the fingers can discriminate female hip fracture patients from controls: a comparison between four different methods. *Osteoporosis International* 2001; 12: 185 – 191

Fagge CH. A case of simple synostosis of the ribs to the vertebrae and of the arches and articular processes of the vertebrae themselves, and also of one hip joint. Transactions of the Pathological Society of London 1877; 28: 201

Falcini F, Bindi G, Ermini M, Galluzzi F, Poggi G, Rossi S, Masi L, Cimaz R, Brandi ML. Comparison of quantitative calcaneal ultrasound and dual x-ray absorptiometry in the evaluation of osteoporotic risk in children with chronic rheumatic diseases. *Calcified Tissue International* 2000; 67: 19 – 23

Feldman M, Brennan FM, Field M, Maini RN. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: cellular and cytokine interactions. In: Smolen J, Kalden JR and Maini RN (eds) *Recent Advances in Rheumatoid Arthritis*. Springer-Verlag, Berlin, 1990

Felsenberg D. Bildgebende Verfahren und Knochendichtemessungen. In: Seibel MJ, Kraenzlin ME (Hrsg.): *Osteoporose: Moderne Diagnostik – therapeutische Konsequenzen für Klinik und Praxis*, 6 - 12. Karger Verlag, Freiburg 1995

Fischer M, Kempers B, Spitz J. Knochendensitometrie - Wertigkeit und Grenzen der Methode. *Der Nuklearmediziner* 1990; 2: 77 – 82

Formiga F, Moga I, Nolla JM, Pac M, Mitjavila F, Roig-Escofet D. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1995; 54: 274 - 6

Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology* 2004; 31: 2236 – 41

Frediani B, Allegri A, Falsetti P, Storri L, Bisogno S, Baldi F, Filippini P, Marcolongo R. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2001; 28: 138 – 43

Frediani B, Falsetti P, Bisogno S, Baldi F, Acciai C, Filippou G, Bacarelli MR, Filippini P, Galeazzi M, Marcolongo R. Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled study. *The Journal of Rheumatology* 2004; 31: 1083 – 7

Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporosis International* 2000; 11: 321 – 30

Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Does the combination of quantitative ultrasound and dual x-ray absorptiometry improve fracture discrimination? *Osteoporosis International* 2001; 12: 471 – 477

Frost ML, Blake GM, Fogelman I. A comparison of fracture discrimination using calcaneal quantitative ultrasound and dual x-ray absorptiometry in women with a history of fracture at sites other than the spine and hip. *Calcified Tissue International* 2002; 71: 207 – 11

Genant HK, Engelke K, Fuerst T et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *Journal of Bone and Mineral Research* 1996; 11: 707 – 30

Genant HK, Cooper C, Poor G. Interim revue WHO task force osteoporose. *Osteoporosis International* 1999; 10: 259 – 64

Glüer CC. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. *Journal of Bone and Mineral Research* 1997; 12: 1280 – 8

Glüer CC, Barkmann R, Heller M. Quantitative ultrasound - state of the art 1999. *Radiologe* 2000; 39: 213 – 21

Golden N. Osteoporosis prevention. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2000; 154: 542 – 3

Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, Martini S, Gennari L, Mangeri M, Gennari C. Heel ultrasonography in monitoring alendronate therapy: A four-year longitudinal study. *Osteoporosis International* 2002; 13: 415 – 21

Gonnelli S, Cepollaro C, Gennari L, Montagnani A, Caffarelli C, Merlotti D, Rossi S, Cadirni A, Nuti R. Quantitative ultrasound and dual x-ray absorptiometry in the prediction of fragility fracture in men. *Osteoporosis International* August 2004; Online Publication

Gordon D, Beastall GH, Thompson JA, Sturrock RD. Androgenic status and sexual function in males with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Quarterly Journal of Medicine* 1986; 231: 671 – 9

Gough AKS, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 23 – 7

Gowen M, Wood DD, Ihrie EJ, et al. An interleukin 1-like factor stimulates bone resorption in vitro. *Nature* 1983; 306: 378 – 80

Grampp S, Steiner E. Osteoporose - die Sicht des Radiologen. *Journal für Mineralstoffwechsel* 1998; 5: 26 – 31

Grant AM, Anderson FH, Avenell A. On behalf of the RECORD trial group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people - randomised evaluation of calcium or vitamin D (RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; DOI: 10.1016/S0140-6736(05)63013-9

Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, Kido TH, Krasnow MB, Hayes WC. Trochanteric bone mineral density is associated with type of hip fracture in elderly. *Journal of Bone and Mineral Research* 1994; 9: 1989 – 94

Grisar J, Bernecker PM, Aringer M, Redlich K, Sedlak M, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. *The Journal of Rheumatology*; 29: 1430 – 6

Guglielmi G, Schneider P, Lang TF, Giannatempo GM, Cammisa M, Genant HK. Quantitative computed tomography at the axial and peripheral skeleton. *European Radiology* 1997; 7 (Suppl. 1): 32 – 42

Hadji P, Albert U-S, Bock K, Emons G, Gottschalk M, Hars O, Schulz K-D. Knochendichtemessung mittels Ultraschall am Os calcaneus bei Patientinnen mit manifester Osteoporose. *Journal für Menopause* 1998; 5: 23 - 9

Hall GM, Hall MC, Ell PJ, Doyle DV, Spector RD. Bone density of the hip and spine in postmenopausal rheumatoid arthritis and the effect of low dose steroids. *British Journal of Rheumatology* 1991; 30 (Suppl.2): 53

Hamanaka Y, Yamamoto I, Takada M, Matsushita R, Ota T, Yuh I, Morita R. Comparison of bone mineral density at various skeletal sites with quantitative ultrasound parameters of the calcaneus for assessment of vertebral fractures. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 1999; 17: 195 – 200

Hans D, Fuerst T, Lang T, Majumdar S, Lu Y, Genant HK, Glüer C. How can we measure bone quality? *Bailliere's Clinical Rheumatology* 1997; 11: 495 – 515

Hans D, Wu C, Njeh CF et al. Ultrasound velocity of trabecular cubes reflects mainly bone density and elasticity. *Calcified Tissue International* 1999; 64: 18 – 23

Hans D, Hartl F, Krieg MA, Tahintzi-Zawadynski S. Knochendichtemessung mit Ultraschall und Screening bei Osteoporose. *Journal für Menopause* 2002; 9: 20 - 4

Hans D, Schott AM, Duboeuf F, Durosier C, Meunier PJ. Does follow-up duration influence the ultrasound and DXA prediction of hip fracture? The EPIDOS prospective study. *Bone* 2004; 35: 357 – 63

Hartl F, Tyndall A, Kraenzlin M, Bachmeier C, Gückel C, Senn U, Hans D, Theiler R. Discriminatory ability of quantitative ultrasound and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women with vertebral fractures: results of the Basel Osteoporosis Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2002; 17: 321 – 30

Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Comparison of ultrasound and x-ray absorptiometry bone measurements in a case control study of female rheumatoid arthritis patients and randomly selected subjects in the population. *Osteoporosis International* 2003; 14: 312 – 9

He Y, Fan B, Hans D, Li J, Wu C, Njeh C, Zhao S, Lu Y, Tsuda-Futami E, Fuerst T, Genant H. Assessment of a new quantitative ultrasound measurement: precision and discrimination of hip fractures in elderly women compared with dual x-ray absorptiometry. *Osteoporosis International* 2000; 11: 354 – 60

Heilmann P, Soballa T, Wüster C, Ziegler R. Diagnostik der Osteoporose: Densitometrie versus Ultraschall. *Journal für Menopause* 1998; 5: 15 - 20

Hein G, Abendroth K, Müller A, Wessel G. Untersuchungen zur psoriatischen Osteopathie. Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete 1989; 44: 674 – 7

Hein G, Knopf B, Wollina U, Abendroth K, Wessel G. Die psoriatische Osteopathie - Ergebnisse histomorphologischer Untersuchungen. Zeitschrift für Hautkrankheiten 1990; 65: 820 – 2

Herd RJM, Blake GM, Ramalingham T, Miller CG, Ryan PJ, Fogelman I. Measurements of postmenopausal bone loss with a new contact ultrasound system. Calcified Tissue International 1993; 53: 153 – 7

Hernandez JL, Marin F, Gonzalez-Macias J, Diez-Perez A, Vila J, Gimenez S, Arriaza E, The ECOSAP study investigators. Discriminative capacity of calcaneal quantitative ultrasound and of osteoporosis and fracture risk factors in postmenopausal women with osteoporotic fractures. Calcified Tissue International 2004; 74: 357 – 65

Huopio J, Kröger H, Honkanen R, Jurvelin J, Saarikoski S, Alhava E. Calcaneal ultrasound predicts early postmenopausal fractures as well as axial BMD. A prospective study of 422 women. Osteoporosis International 2004; 15: 190 – 5

Illgner HU. Prospektive Querschnittsuntersuchung zum Knochen-Benefit unter einjähriger Risedronat-Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und glukokortikoid-induzierter Osteoporose. Inaugural-Dissertation. Giessen, 2004

Jakob F. Primäre und sekundäre Osteoporose. Internist 2005; 46 (Suppl.): S 24 – 30

Jansen TL, Aarts MH, Zanen S, Bruyn GA. Risk assessment for osteoporosis by quantitative ultrasound of the heel in ankylosing spondylitis. Clinical and Experimental Rheumatology 2003; 21: 599 – 604

Javaid MK, McCrudden PR, Taylor P, Petley GW, Stroud M, Fine DR, Cooper C, Arden NK. Comparison of calcaneal ultrasound and DXA to assess the risk of kortikosteroid-induced osteoporosis: a cross-sectional study. Osteoporosis International 2001; 12: 788 – 93

Jensen B, Wittrup IH, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B, Faber J. Bone mineral density in fibromyalgia patients - correlation to disease activity. Scandinavian Journal of Rheumatology 2003; 3: 146 – 50

Jergas M, Uffmann M, Escher H, Glüer CC, Young KC, Grampp S, et al. Interobserver variation in the detection of osteopenia by radiography and comparison with dual x-ray absorptiometry (DXA) of the lumbar spine. Skeletal Radiology 1994; 23: 195 – 9

Jorgensen HL, Warming L, Bjarnason NH, Andersen PB, Hassager C. How does quantitative ultrasound compare to dual x-ray absorptiometry at various skeletal sites in relation to the WHO diagnosis categories? Clinical Physiology 2001; 21: 51 – 9

Keck E, Kruse H.-P. Osteoporose. Gustav Fischer Verlag, München und Jena, 1994

Kennedy AC, Lindsay R. Bone involvement in rheumatoid arthritis. Clinical Rheumatology 1977; 3: 403 – 20

Kim KI, Han IK, Kim H, Cho NH. How reliable is the ultrasound densitometer for community screening to diagnose osteoporosis in spine, femur, and forearm? *Journal of Clinical Densitometry* 2001; 4: 159 – 65

Klinikarzt. Frakturregister und Osteoporose - Daten zur aktuellen Versorgungssituation in Deutschland. *Klinikarzt* 2003; Vol.: 32 ; S 1 – 4

Kornak, U, Delling G, Mundlos S. Molekulare Mechanismen der Regulation der Knochendichte durch Osteoklasten. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 100 A: 1258 – 68

Kovac D, Lindic J, Kandus A, Bren A. Quantitative ultrasound of the calcaneus and dual x-ray absorptiometry of the lumbar spine in assessment and follow-up of skeletal status in patients after kidney transplantation. *Osteoporosis International* 2003; 14: 166 - 70

Krieg MA, Cornuz J, Dambacher M, Häuselmann H, Lippuner K, Neff M, Rizzoli R, Burckhardt P. Prospektive Evaluierung des Frakturrisikos bei 7062 älteren Frauen mittels verschiedener Messmethoden: die SEMOF-Studie. *Osteologie* 2004; 13 : 97

Krieg MA, Cornuz J, Ruffieux C, Burckhardt P. Role of bone ultrasound in predicting hip fracture risk in women 70 years or older: results of the SEMOF study and comparison with literature data. *Revue medicale de la Suisse romande* 2004; 124: 59 – 62

Kruse HP, Ringe JD. Diagnostische Wertigkeit nicht invasiver Meßmethoden des Knochenmineralgehaltes. *Zeitschrift für Rheumatologie* 1989; 48: 55 – 63

Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. Factors associated with low mineral bone density in female patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 2001; 28: 102 – 8

Lane NE, Pressman AR, Star VR, Cummings SR, Nevitt MC. Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. *Journal of Bone and Mineral Research* 1995; 10: 257 – 63

Lange U, Boss B, Teichmann J, Stracke H, Neeck G. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in late onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica - a prospective study on the influence of glucocorticoid therapy. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2000; 59 (Suppl.): 137 – 41

Lange U. Untersuchungen zum Knochenstoffwechsel und zu pathogenetisch relevanten Faktoren der Osteopenie/Osteoporose bei ankylosierender Spondylitis; Habilitationsschrift, Universität Gießen, 2001

Lange U, Teichmann J, Uhlemann C. Differentialindikative Physikalische Therapie der Osteoporose – Empfehlungen für den Praxisalltag. *Osteologie* 2004; 13: 109 – 13

Lange U. Osteoporose und Sport - sportliche Betätigung als Prophylaxe und Therapie bei Osteoporose. *Aktuelle Rheumatologie* 2004; 29; 190 – 3

Lange U, Strunk J, Stracke H, Hermann W, Teichmann J. Ankylosing Spondylitis and osteoporosis - what is the ideal tool for measurement? *Osteologie* 2005; 14 (Suppl.): 67

Lange U, Teichmann J, Hermann W, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody - a prospective study. *Osteologie* 2005; 14 (Suppl.): 38

Langton CM, Ballard PA, Langton DK, Purdie DW. Maximising the cost effectiveness of BMD referral for DXA using ultrasound as a selective pre-screen. *Technology and Health Care* 1997; 5: 235 – 41

Langton CM, Langton DK. Comparison of bone mineral density and quantitative ultrasound of the calcaneus: site-matched correlation and discrimination of axial BMD status. *The British Journal of Radiology* 2000; 73: 31 – 5

Lanyi E, Gomor B, Ratko I. Determination of diminished bone mineral density in ankylosing spondylitis. *Orv Hetil* 1997; 138: 2227 – 9

LeBoff MS. Metabolic bone diseases. In: Kelley / Harrys (eds.) *Rheumatology* Vol. 5, Philadelphia, 1997

Lee YS, Schlotzhauer T, Ott SM, van Vollenhoven RF, Hunter J et al. Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis. *American Journal of Medicine* 1997; 103: 233 – 41

Lernbass I, Wutzi A, Grisar J, Schett G, Redlich K, Spitzauer S, Grampp S, Imhof H, Peterlik M, Pietschmann P. Quantitative ultrasound in the assessment of bone status of patients suffering from rheumatic diseases. *Skeletal Radiology* 2002; 31: 270 - 6

Leszczynski P, Lacki JK, Mackiewicz SH. Quantitative ultrasound (QUS) and dual x-ray densitometry (DXA) in patients with rheumatoid arthritis. *Przegląd lekarski* 2000; 57: 100 – 2

Leszczynski P, Lacki JK, Mackiewicz SH. Osteoporosis in ankylosing spondylitis: comparison of dual x-ray absorptiometry (DXA) and quantitative ultrasonography (QUS). *Przegląd lekarski* 2003; 60: 562 – 4

Lettgen B. Peripheral quantitative computed tomography: reference data and clinical experiences in chronic diseases. In: *Paediatric Osteology: New developments in diagnostics and therapy*. Schönau E (ed.); Elsevier Science, München und Jena, 1996

Link TM. Magnetresonanztomographie in der Diagnostik der Osteoporose. *Aktuelle Rheumatologie* 2002; 27: 341 – 6

Lippuner K, Fuchs G, Ruetsche AG, Perrelet R, Casez JP, Neto I. How well do radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound predict osteoporosis at spine or hip? A cost-effectiveness analysis. *Journal of Clinical Densitometry*; 3: 241 – 9

Lipsky PE, Davis LS, Cush JJ, Oppenheimer-Marks N. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Springer Seminars in Immunopathology* 1989; 11: 187 – 98

Lochmüller EM, Eckstein F, Zeller JB et al. Comparison of qualitative ultrasound in the human calcaneus with mechanical failure loads of the hip and spine. *Ultrasound Obstetrics Gynecology* 1999; 14: 125 – 33

Lochmüller EM, Müller R, Kuhn V, Lill CA, Eckstein F. Can novel clinical densitometric techniques replace or improve DXA in predicting bone strength in osteoporosis at the hip or other skeletal sites? *Journal of Bone and Mineral Research* 2003; 18: 906 – 12

Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ET, Staal K, Voskuyl AE, Hazes JM, Dijkmans BA, Lems WF. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63: 1576 – 80

Lodder MC, Haugeberg G, Lems WF, Uhlig T, Orstavik RE, Kostense PJ, Dijkmans BA, Kvien TK, Woolf AD. Radiographic damage associated with low bone mineral density and vertebral deformities in rheumatoid arthritis: the Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Arthritis and Rheumatism* 2003; 49: 209 – 15

Madson OR, Sorensen OH, Egsmose C. Bone quality and bone mass as assessed by quantitative ultrasound and dual x-ray absorptiometry in women with rheumatoid arthritis: relationship with quadriceps strength. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002; 61: 325 – 9

Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. *Osteoporosis International* 2001; 12: 605 – 9

Marie P, Leri A. La spondylos thizomelique. *Anatomie pathologique et pathogenie. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière* 1906; 19: 52

Marin F, Lopez-Bastida J, Diez-Perrez A, Sacristan JA, ECOSAP DXA Study Group Investigators. Bone mineral density referral for dual-x-ray absorptiometry using quantitative ultrasound as a prescreening tool in postmenopausal women from the general population: A cost-effectiveness analysis. *Calcified Tissue International* 2004; 74: 277 – 83

Martin JC, Munro R, Campbell MK, Reid DM. Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements. *The British Journal of Radiology* 1997; 36: 43 – 9

Martini F, Tröndle S, Sell S, Mayer F, Willms R, Teschner M. Einfluss der Arthrose, Osteoporose und chronischen Polyarthritis auf die Präzision osteodensitometrischer Messungen an der Lendenwirbelsäule und am Ward'schen Dreieck. *Zeitschrift für Rheumatologie* 1999; 58: 283 – 8

Mateo L, Nolla JM, Rozadilla A, Rodriguez-Moreno J, Niubo R, Valverde J, Roig-Escofet D. Bone mineral density in patients with temporal arthritis and polymyalgia rheumatica. *The Journal of Rheumatology* 1993; 20: 1369 – 73

Mehl B, Delling G, Schlindwein I, Heilmann P, Voia C, Ziegler R, Kasperk C. Korrelieren biochemische Knochenstoffwechselmarker mit einer histochemisch gesicherten High- bzw. Low-Turnover-Osteoporose? Medizinische Klinik 2002; 97; 588 – 94

Miehle W. Medikamentöse Therapie rheumatischer Krankheiten, 2. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Stuttgart, New York, 2000

Millard TP, Antoniades L, Evans AV, Smith HR, Spector TD, Barker JN. Bone mineral density of patients with chronic plaque psoriasis. Clinical and Experimental Dermatology; 26: 446 – 8

Mines DI, Yu H, Hill DD. Fracture risk is increased in patients with ankylosing spondylitis: a population-based study in the general practice research database. Annals of the Rheumatic Diseases 2004; 63 (Suppl. 1); 87 - 8

Minne HW, Pfeifer M, Begerow B, Pollähne W. Osteoporose. Internist 2002; 43; 1430 – 52

Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. Rheumatology 2000; 39: 85 – 9

Mohamed-Ali H. Influence of interleukin-1 β , tumor necrosis factor alpha and prostaglandin E2 on chondrogenesis and cartilage matrix breakdown in vitro. Rheumatology International 1995; 14: 191 –9

Mohr A, Genant HK, Guermazi A, Njeh CF. Quantitativer Ultraschall. Journal für Mineralstoffwechsel 2002; 9: 32 - 5

Morgan SL, Chen DT, Carlee J, Baggott JE. Effect of methotrexate therapy on bone mineral density and body composition in rat adjuvant arthritis. The Journal of Rheumatology 2004; 31: 1693 – 7

Morrisson NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, et al. Prediction in bone density from vitamin D receptor alleles. Nature 1994; 367: 284 – 7

Mulaji AB, Upadhyay SS, Ho EK. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. DEXA comparison of control subjects with mild and advanced cases. The Journal of Bone and Joint Surgery 1994; 76: 660 – 5

Mulleman D, Legroux-Gerot I, Duquesnoy B, Marchandise X, Delcambre B, Cortet B. Quantitative ultrasound of bone in male osteoporosis. Osteoporosis International 2002; 13: 388 – 93

Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH, Mellstrom D, Oefjord ES, Sawicki A, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. New England Journal of Medicine 2001; 345: 1434 – 41

Njeh CF, Boivin CM, Langton CM. The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis : a review. *Osteoporosis International* 1997; 7: 7 – 22

Njeh CF, Hans D, Fuerst T, Glüer CC, Genant HK. *Quantitative Ultrasound: assessment of osteoporosis and bone status*. Martin Dunitz Verlag, London 1999

Njeh CF, Fuerst T, Diessel E, et al. Is quantitative ultrasound dependant on bone structure? A reflection. *Osteoporosis International* 2001; 12: 1 – 15

Nolla JM, Fiter J, Rozadilla A, Gomez-vaqero C, Mateo L, Rodriguez-Moreno J, Roig-Escofet D. Bone mineral density in patients with peripheral psoriatic arthritis. *Revue du Rheumatisme* 1999; 66: 457 – 61

Norwaali AA. Bone density in rheumatoid arthritis. *Saudi Medical Journal* 2004; 25: 766 – 9

Oelzner P, Hein G. Entzündung und Knochenstoffwechsel bei rheumatoider Arthritis. *Medizinische Klinik* 1997; 92: 607 – 14

Oral A, Yaliman A, Sindel D. Differences between the right and the left foot in calcaneal quantitative ultrasound measurements. *European Radiology* 2004; 14: 1427 – 31

Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Hoiseth A, Lilleas F, Kvien TK. Vertebral deformities in 229 female patients with rheumatoid arthritis: associations with clinical variables and bone mineral density. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 49: 355 – 60

Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, Hoiseth A, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, McCloskey E, Kvien TK. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Archives of Internal Medicine* 2004; 164: 420 – 5

Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, Mowinckel P, Kvien TK, Falch JA, Halse JI. Quantitative ultrasound and bone mineral density: discriminatory ability in patients with rheumatoid arthritis and controls with and without vertebral deformities. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63: 945 – 51

Paetzold W. Wertigkeit der Knochendichtemessung mittels Quantitativer Ultraschalldensitometrie (QUS) am Kalkaneus bei Osteoporose, Osteopenie und anderen metabolischen Osteopathien. Inauguraldissertation, Heidelberg, 1999

Panichkul S, Sripramote M, Sriussawaamorn N. Diagnostic performance of quantitative ultrasound calcaneus measurement in case finding for osteoporosis. Thai Postmenopausal Women. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2004; 30: 418 – 26

Pearce G, Ryan PF, Delmas PD, Tabensky DA, Seeman E. The deletrious effects of low-dose corticosteroids on bone density in patients with polymyalgia rheumatica. *British Journal of Rheumatology* 1998; 37: 292 – 9

Peretz A, Penaloza A, Mesquita M, Dratwa M, Verhas M, Martin P, de Maertelaer V, Bergmann P. Quantitative ultrasound and dual x-ray absorptiometry measurements of the calcaneus in patients on maintenance hemodialysis. *Bone* 2000; 27: 287 – 92

Pfeifer M. Die Wirkungen einer Vitamin D und Calcium Supplementation auf Stürze und Parameter der Muskelfunktion- Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Multicenter-Studie. *Osteologie* 2005; 14: 30 – 31

Pfeilschifter J. Postmenopausale und kortikoidinduzierte Osteoporose- leitliniengerechte Prophylaxe und Therapie. *Internist* 2005; 46: S 31 – 37

Pfister AK, Starcher V, Welch C. The use of calcaneal quantitative ultrasound for determining bone mass of the hip. *The West Virginia Medical Journal* 2003; 99 (2); 71 – 3

Pineau CA, Urowitz MB, Fortin PJ, Ibanez D, Gladman DD. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus : factors associated with referral für bone mineral density studies, prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density. *Lupus* 2004; 13: 436 – 41

Pinheiro MM, Castro C, Frisoli jr A, Szejnfeld V. Discriminatory ability of quantitative ultrasound measurements is similar to dual x-ray absorptiometry in a Brazilian women population with osteoporotic fracture. *Calcified Tissue International* 2003; 73: 555 – 64

Pons F, Peris P, Guanabens N, Font J, Huguet M, Espinosa G et al. The effect of systemic lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in pre-menopausal women. *British Journal of Rheumatology* 1995; 34: 742 – 6

Porthouse J, Cockayne S, King C. Randomised controlled trial of Supplementation with calcium and cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *British Medical Journal* 2005; 330: 1003 – 6

Prins SH, Jorgensen HL, Jorgensen LV et al. The role of quantitative ultrasound in the assessment of bone: a review. *Clinical Physiology* 1998; 18: 3 – 17

Qualitätsmanagement Osteoporose. Hrsg. MSD, 1998

Ralston SM, Urquhart GD, Brezeski M, Sturrock RD. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *British Medical Journal* 1990; 300: 563 – 565

Ramos FO, Costa M, Macieira C, Castelao W, Sequeira G, Rosa CM, Queiroz MV. Treatment with infliximab lead to an increase in bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (preliminary results). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63 (Suppl. 1): 403

Redlich K, Ziegler S, Kiener HP, Spitzauer S, Pietschmann P et al. Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2000; 59: 308 – 10

Reichelt, A (Herausgeber): Therapie orthopädischer Erkrankungen, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1989

Reid DM. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Bone* 1989; 6: 22 – 3

REKO Hessen 1/03. Was leisten die unterschiedlichen Knochendichtemessverfahren? Hrsg.: Regionaler Expertenkreis Osteoporose Hessen, 2003

Resch H, Newrkla S, Grampp S, Resch A, Zapf S, Piringer S, Hockl A, Weiss P. Ultrasound and x-ray-based bone densitometry in patients with anorexia nervosa. *Calcified Tissue International* 2000; 66: 338 – 41

Richter J, Becker A, Schneider M. Bone mineral density in ANCA associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63 (Suppl. 1): 311

Ringe J. Pathogenese der Kortikoidosteoporose. *Fortschritte der Medizin* 1990; 108: 393 – 6

Ringe J. Osteoporose. Pathogenese, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten. de Gruyter, Berlin, 1991

Ringe J. Osteoporose – Differentialdiagnose und Differentialtherapie. Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1997

Ringe J. Osteoporose. In: Miehle W, Fehr K, Schattenkirchner M, Tillmann K. *Rheumatologie in Praxis und Klinik* 1207-18. Thieme-Verlag Stuttgart, New York, 2000

Ringe J. Osteoporose Dialog. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2003

Ringe J, Felsenberg D, Möller G. Glukokortikoid-induzierte Osteoporose. *Arzneimitteltherapie* 2004; 22: 20 – 25

Ringe J, Oertel H. Rekonstruktion osteoporotischen Knochengewebes mit Teriparatid. *Arzneimitteltherapie* 2004; 22: 174 – 81

Ringe J. Strontiumranelat. *Arzneimitteltherapie* 2005; 5: 147 – 152

Sahota O, San P, Cawte SA, Pearson D, Hosking DJ. A comparison of the longitudinal changes in quantitative ultrasound with dual x-ray absorptiometry: the four-year effects of hormone replacement therapy. *Osteoporosis International* 2000; 11: 52 – 8

Sambrook P, Raj A, Hunter D, Naganathan V, Mason R, Robinson B. Osteoporosis with low dose kortikosteroids: contribution of underlying disease effects and discriminatory ability of ultrasound versus bone densitometry. *The Journal of Rheumatology* 2001; 28: 1063 – 7

Sambrook P. Vitamin D and fractures: quo vadis? *Lancet* 2005; 365: 1599 – 1600

Sampaio-Barros P, Costa-Paiva L, Filardi S, Sachetto Z, Samara A, Marques-Neto JF. Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis. *EULAR-Kongreß* 2004; Abstract AB0106

Satzger-Harsch U. Osteoporosestrategien in neuem Licht- osteoanabol und/oder antiresorptiv behandeln. *Der Orthopäde* 2004 (Suppl.); 12; 1 - 5

Schacht E, Dambacher MA, Neue Erkenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese von Osteoporosen, Programmed Verlag, Frankfurt 1995

Schmolke B. Labordiagnostik der Osteoporose. Der Orthopäde 2001; 30: 425 – 36

Schneider J, Bundschuh B, Späth C, Landkammer C, Müller H, Sommer U, Götz M, Nawroth P, Heilmann P, Kasperk C. Discrimination of patients with and without vertebral fractures as measured by ultrasound and DXA osteodensitometry. Calcified Tissue International 2004; 74: 246 – 54

Schober H-C, Giese R, Andresen R. Quantitative Ultraschallmessung ist bei Typ II-Diabetikern nicht zur Frakturrisikoklärung geeignet. Osteologie 2005; 14 (Suppl.): 68

Schott AM, Hans D, Sornay-Rendu M et al. Ultrasound measurement on os calcaneus: precision and age related changes in a normal female population. Osteoporosis International 1993; 3: 249 – 54

Schulz W, Deuber HJ. Osteoporose. Dustri Verlag Dr. Karl Feistle, München-Deisenhofen, 1993

Sim MF, Stone M, Johansen A, Evans W. Cost effectiveness analysis of BMD referral for DXA using ultrasound as a selective pre-screen in a group of women with low trauma Colles' fractures. Technology and Health Care 2000; 8: 277 – 84

Sorensen HA, Jorgensen NR, Jensen JE, Rasmussen AM, Hansen B, Nielsen SP, Sorensen OH. Comparison of quantitative ultrasound and dual x-ray absorptiometry in estrogen-treated early postmenopausal women. Journal of Clinical Densitometry 2001; 4: 97 - 104

Spector TD, Ollier W, Perry LA, Thompson PW, Edwards A. Free and serum testosterone in 276 males. A comparison of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and healthy controls. Clinical Rheumatology 1989; 8: 37 – 41

Speden DJ, Calin AI, Ring FJ, Bhalla AK. Bone mineral density, calcaneal ultrasound, and bone turnover markers in women with ankylosing spondylitis. The Journal of Rheumatology 2002; 29: 516 – 21

Stamenkovic BN, Stankovic AM, Nedovic JM, Stojankovic SK, Dimic AN, Djodjevic DB, Bosnjakovic VG. Bone mineral density in female patients with systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases 2004; 63 (Suppl. 1): 337 - 8

Sundberg M, Gärdsell P, Johnell O, Ornstein E, Sernbo I. Comparison of quantitative ultrasound measurements in calcaneus with DXA and SXA at other skeletal sites: A population-based study on 280 children aged 11-16 years. Osteoporosis International 1998; 8: 410 – 7

Taaffe DR, Duret C, Cooper CS, Marcus R. Comparison of calcaneal ultrasound and DXA in young women. Medicine and Science in Sports and Exercise 1999; 31: 1484 – 9

Taal MW, Cassidy MJ, Pearson D, Green D, Masud T. Usefulness of quantitative heel ultrasound compared with dual x-ray absorptiometry in determining bone mineral density in chronic haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1999; 14: 1917 – 21

Tascioglu F, Oner C, Armagan O. The effect of low-dose methotrexate on bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* 2003; 23: 231 – 5

Taukumova LA, Smirnov AV. The influence of DMARDS treatment on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. *EULAR-Kongreß* 2004; Abstract FRI0124

Teichmann J, Lange U, Stracke H, Federlin K, Bretzel RG. Bone metabolism and bone mineral density of systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis. *Rheumatology International* 1999; 18: 137 – 40

ter Meulen CG, Hilbrands L, van den Bergh J, Hermus A, Hoitsma A. The influence of corticosteroids on quantitative ultrasound parameters of the calcaneus in the 1st year after renal transplantation. *Osteoporosis International* 2005, 16: 255 – 62

Terlizzi de F, Battista S, Cavani F, et al. Influence of bone tissue density and elasticity on ultrasound propagation: an in vitro study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2000; 15: 2458 – 66

Themenheft DVO-Leitlinien zur Osteoporose: Gast-Herausgeber: Prof. Dr. J. Pfeilschifter. *Osteologie* 2003; 1249 – 70

Toussirot E, Wendling D. L'osteoporose de la spondylarthrite ankylosante. *Presse Medicale* 1996; 25: 720 – 4

Toussirot E, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2001; 40 882 – 8

Tromp AM, Smit JH, Deeg DJH, Lips P. Quantitative ultrasound measurements of the tibia and calcaneus in comparison with dxa measurements at various skeletal sites. *Osteoporosis International* 1999; 9: 230 – 235

Truscott JG, Devlin J, Emery P. DXA Scanning. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 1996; 10: 679 – 98

Uaratanawong S, Deesomchoke U, Lertmaharit S, Uaratanawong S. Bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 2003; 30: 2365 – 8

Uhlemann C. Physikalische Schmerztherapie. *Aktuelle Rheumatologie* 2004; 29: 207 – 10

Vera-Lastra O, Fernandez-Arrieta G, Jara LJ, Medina G, Pacheco M, Ariza R. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in young women with systemic lupus erythematosus (SLE). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63 (Supl. 1): 230

Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Voskuyl AE, Uhlig T, Woolf AD, Kvien TK, Dijkmans BAC, Lems WF. No significant loss of bone mineral density in rheumatoid arthritis patients with active disease treated with infliximab: the OSTRAL group. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63 (Suppl. 1): 460

Wakefield RJ, Conaghan PG, Jarrett S, Emery P. Noninvasive techniques for assessing skeletal changes in inflammatory arthritis: imaging technique. *Current Opinion in Rheumatology* 2004; 16: 435 – 42

Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Colin A. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet* 1989; 350: 1483 – 1485

Will R, Palmer R, Elvins D, Ring F, Bhalla AK. A lower femoral neck BMD occurs in patients with ankylosing spondylitis (AS) compared with their normal same sex siblings. In Christiansen C & Overgaard K (eds) *Osteoporosis*; pp. 1672-1674; Hæresstrykkeriet Aalborg, 1990

Willburger RE, Knorth H. Osteoporose der Wirbelsäule: Therapieoption und Präventionsstrategien. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 100 (A): 1120 - 1131

Woolf AD. Osteoporosis in rheumatoid arthritis- the clinical viewpoint. *British Journal of Rheumatology* 1992; 30: 82.

Wüster C, Engels K, Renner E, Hesch RD, Hadji P, Pourfard JY. Messwertinterpretation in der Osteodensitometrie. *Deutsches Ärzteblatt* 1998; 95 (A): 2547

Wüster C, Hadji P. Use of ultrasound densitometry (QUS) in male osteoporosis. *Calcified Tissue International* 2001; 69: 225 – 228

Yee CS, Crabtree N, Skan J, Amft N, Bowman S, Situnayake D, Gordon C. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64: 111 – 3

Ziegler, R.: Der Knochen und seine Erkrankungen. Teil I: Der Knochenumbau. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1995; 120: 531 – 532

9 Anhang

Abbildung 21: Veröffentlichung der vorliegenden Arbeit als Abstract: Osteologie 2004, Supplement 1, S. 80 (Vortrag Osteologiekongreß 2004 in Leipzig)

Untersuchung zum Stellenwert des DEXA- und QUS-Verfahrens in der Rheumatologie

Hermann, W.; Lange, U.
Kerckhoff Klinik, Abteilung Rheumatologie, Bad Nauheim, Deutschland

Einleitung:

Die QUS-Messung stellt ein häufig verwandtes Screeningverfahren bei Verdacht auf eine Osteoporose dar. In der vorliegenden Untersuchung wurden vergleichende Messungen zwischen QUS an der Ferse (Lunar) und DEXA von LWK 1-4 sowie am li. Schenkelhals (Prodigy-Lunar) bei 154 Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (ankylosierende Spondylitis n=18, Arthritis psoriatica n= 18, enteropathische Arthritis n=1, Kollagenosen n=7, Polymyalgia rheumatica n=10, rheumatoide Arthritis n=100) und 68 Kontrollpersonen durchgeführt.

Eine Osteoporose wurde bei beiden Verfahren dann diagnostiziert, wenn der T-Score $< - 2.5$ Standardabweichungen betrug (DEXA: entsprechend WHO-Kriterien, QUS: nach Angaben des Herstellers).

Ergebnisse:

1. Diagnosestellung Osteoporose

DEXA LWS-Messung insgesamt bei 226 Probanden. Dabei lagen 39 im osteoporotischen Bereich. Von diesen 39 Fällen wurde eine Osteoporose durch QUS-Messung bei 30 Fällen festgestellt.

DEXA-Messung am li. Schenkelhals insgesamt bei 222 Probanden. Dabei Feststellung einer Osteoporose bei 65 Patienten. Von diesen 65 Patienten wiesen mittels QUS-Messung eine Osteoporose 38 Personen auf.

2. Ausschluß Osteoporose

Mit DEXA LWS Ausschluß einer Osteoporose bei 187/226 Probanden. Von diesen 187 Probanden konnte eine Osteoporose mittels QUS-Messung bei 144 Probanden objektiviert werden.

Mittels DEXA am Schenkelhals Ausschluß einer Osteoporose bei 157/222 Probanden. Von diesen 157 Probanden wurde eine Osteoporose mittels QUS-Messung bei 123 Probanden verifiziert.

3. Vergleich Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen mit der Kontrollgruppe

Mittels DEXA LWS in der Kontrollgruppe Ausschluß einer Osteoporose bei 50/64 Probanden. Von diesen 50 Probanden konnte in der QUS-Messung eine Osteoporose bei 44 Probanden ausgeschlossen werden.

Mittels DEXA LWS bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen Ausschluß einer Osteoporose bei 128/154 Probanden. Von diesen 128 Patienten konnte mittels QUS eine Osteoporose bei 92 Patienten ausgeschlossen werden. Es zeigt sich somit für den Ausschluß einer Osteoporose zwischen DEXA LWS und QUS zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,03$).

Keine signifikanten Unterschiede im Vergleich Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und der Kontrollgruppe ergeben sich zwischen den Meßmethoden DEXA und QUS, wenn mittels DEXA der LWS oder am li. Schenkelhals eine Osteoporose diagnostiziert wurde ($p = 0,699$ bzw. $p = 0,402$) oder wenn mittels DEXA am li. Schenkelhals eine Osteoporose ausgeschlossen wurde ($p=0,167$).

Diskussion:

Es ergeben sich deutliche Unterschiede beim Vergleich zwischen den Meßmethoden DEXA und QUS, die den Stellenwert der QUS-Messung als Screeningmethode für die Diagnose einer Osteoporose in Frage stellen (QUS-Messungen im Vergleich zu DEXA LWS bei 23,1%, im Vergleich zu DEXA Schenkelhals bei 41,5% der Patienten falsch negativ / QUS-Messungen im Vergleich zu DEXA LWS bei 23%, im Vergleich zu DEXA am li. Schenkelhals bei 23% falsch positiv). Im Vergleich Patienten mit einer entzündlich-rheumatisch Erkrankung und einer Kontrollgruppe zeigen sich signifikante Abweichungen zwischen beiden Meßmethoden lediglich bei Personen, bei denen über DEXA LWS eine Osteoporose ausgeschlossen wird - in der Kontrollgruppe misst die QUS-Methode deutlich mehr Patienten falsch positiv.

Lebenslauf

Name: Walter Hermann

Geburtstag: 29.4.1964

Geburtsort: Esslingen am Neckar

Eltern: Dr. med. Helmut Hermann
Arlene Hermann

Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung: 1970 – 1974 Ludwig-Uhland-Grundschule in Denkendorf
1974 – 1984 Otto-Hahn-Gymnasium in Ostfildern; Abitur

Studium: 1984 – 1987 Studium der Geographie; Universität Heidelberg und Stuttgart
1987 – 1993 Studium der Humanmedizin; Justus-Liebig-Universität, Gießen

Berufstätigkeit: 1993 – 1994 Kreiskrankenhaus Schlüchtern, Abteilung Innere Medizin
1994 – 1995 Universitätsklinikum Marburg,
Abteilung Nephrologie
1995 – 2000 Kreiskrankenhaus Gießen in Lich (später Asklepios-Klinik Lich),
Abteilung Innere Medizin
Facharztbezeichnung Innere Medizin 9/2000
seit 2000 Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Abteilung Rheumatologie
Zusatzbezeichnung Rheumatologie 3/2003
Oberarzt der Abteilung Rheumatologie seit Mai 2003

Danksagung

Bedanken möchte ich mich vor allem bei meiner Familie, die mich mit viel Geduld beim Verfassen dieser Arbeit unterstützt hat. Erst dadurch war es mir möglich, diese Arbeit zu verfassen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privat-Dozent Dr. med. Uwe Lange, der ein Doktorvater ist, wie man ihn sich nur wünschen kann, der jederzeit bei allen Fragen zur Verfügung steht und dessen Begeisterung für die Osteologie nicht nur für mich ansteckend ist.

Danken möchte ich auch dem gesamten Team der Abteilung Rheumatologie der Kerckhoff-Klinik sowie vor allem den Röntgen-MTA Frau Franck und Frau Ries, die durch meine Messungen immer wieder zusätzlich belastet wurden und trotzdem freundlich und geduldig blieben.

Mein Dank gilt auch dem Statistikbüro Mogk und Reitze in Gießen.

Für die Ratschläge bei den Arbeiten am Computer möchte ich besonders Herrn Pascal Klingenberg und Herrn Hans-Jürgen Rasch danken. Herr Michael Schmitt half freundlicherweise bei der Übersetzung der Zusammenfassung, Frau Christel Hartmann unterstützte mich bei der Bearbeitung der Bilder.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Patienten bedanken, die eingewilligt haben, an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die aus mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Gießen, den

(Walter Hermann)

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
GLEIBERGER WEG 4
D-35435 WETTENBERG

Tel: +49-(0)6406-4413 Fax: -72757
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN 3-89687-099-8



9 7 8 3 8 9 6 8 7 0 9 9 5